

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月25日 (25.10.2001)

PCT

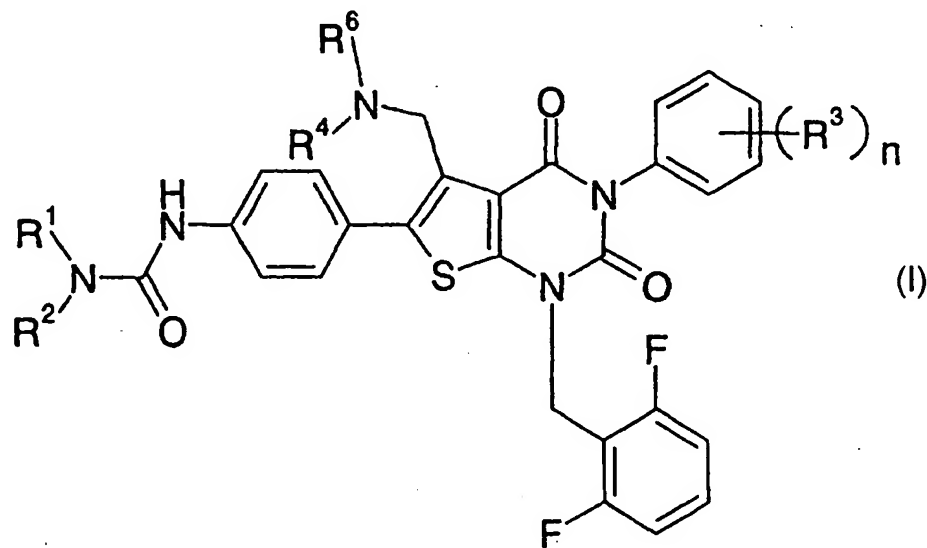
(10) 国際公開番号
WO 01/78780 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, C07D 495/04, A61K 31/519, 31/4365, A61P 25/28
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03189
- (22) 国際出願日: 2001年4月13日 (13.04.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-112046 2000年4月13日 (13.04.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古矢修一 (FURUYA, Shuichi) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9-603号 Ibaraki (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVES/REMEDIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE

(54) 発明の名称: アルツハイマー病予防・治療剤



(57) Abstract: Preventives/remedies for Alzheimer's disease containing a compound having GnRH antagonism have excellent effects of preventing and treating Alzheimer's disease with little toxicity. As the compound having GnRH antagonism, compounds represented by the structural formula (I) may be cited.

[続葉有]



WO 01/78780 A1



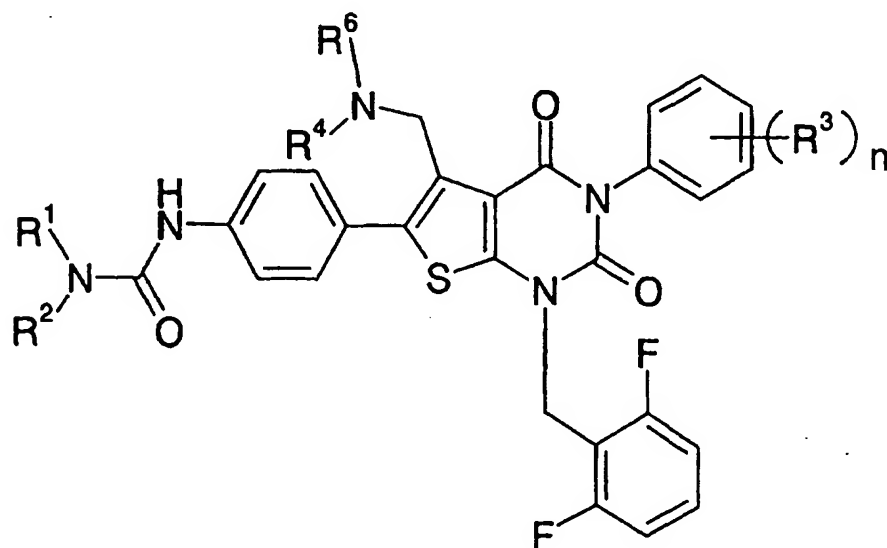
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、アルツハイマー病予防・治療剤を提供する。

本発明のGnRH拮抗作用を有する化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤は、毒性も低く、優れたアルツハイマー病予防・治療作用を有する。

当該GnRH拮抗作用を有する化合物として下記構造式で表される化合物があげられる。



明 細 書

アルツハイマー病予防・治療剤

5 技術分野

本発明は、アルツハイマー病予防・治療剤に関する。

背景技術

10 社会の高齢化が進み、痴呆症が増えている中、とりわけアルツハイマー病が問題になっており、その原因究明および治療方法が望まれている。

脳内 LH, FSH 濃度とアルツハイマー病との相関を示唆する臨床的治験が報告され (The Journal of Neuroendocrinology, April, 2000, 12(4), 351-4)、アルツハイマー病患者はそうでない人に対し、LH, FSH の濃度は 2 倍であること、リュープリンは LH, FSH を低下させ、アルツハイマー病の亢進を阻害するとの
15 知見が示されている。

アルツハイマー病の予防・治療方法に関して、これまで临床上十分に満足できる医薬品は報告されていない。

発明の開示

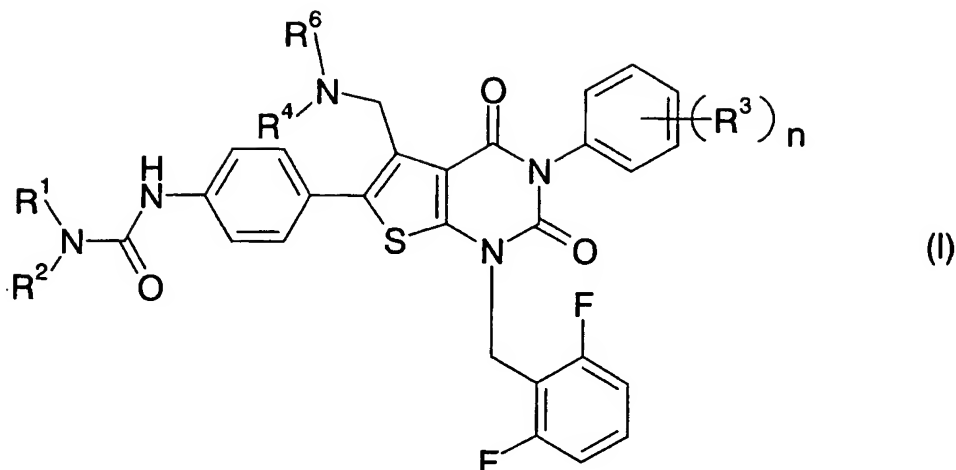
20 本発明者らは、種々の性腺刺激ホルモン放出ホルモン {GnRH (Gonadotropin releasing hormone)} 拮抗作用を有する化合物が、LH および / または FSH の濃度を低下させることによりアルツハイマー病の予防・治療に有効に使用し得ることを見だし、この知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。即ち、本発明は、

25 (1) GnRH 拮抗作用を有する化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤；

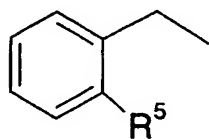
(2) 化合物が、非ペプチド性化合物である前記 (1) 記載の剤；

(3) 化合物が、縮合複素環系化合物である前記 (1) 記載の剤；

(4) 化合物が、式

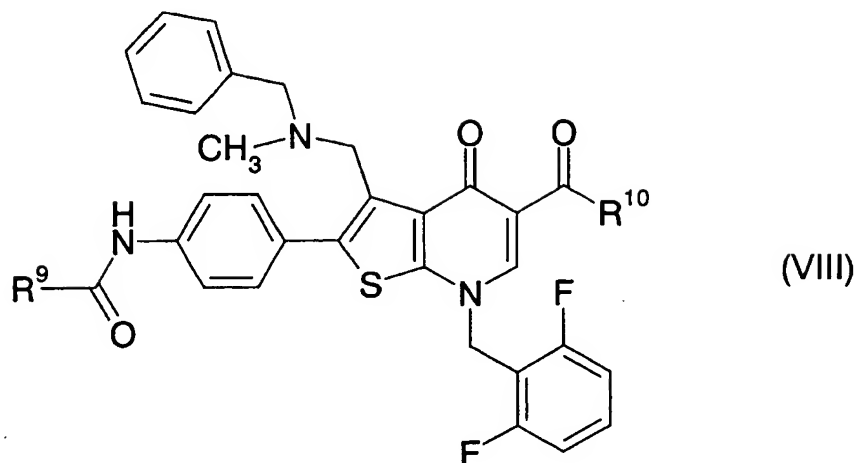


- 〔式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基を、
- 5 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基を示すか、または
- 隣接する2つの R^3 が連結して C_{1-4} アルキレンジオキシ基を形成してもよく、
- R^4 は水素原子または C_{1-4} アルキル基を、
- 10 R^6 は置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基または式



- （式中、 R^5 は水素原子を示すか、または R^4 と R^5 とが連結して複素環を形成してもよい）で表される基を、および
- n は0～5の整数を示す）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）
- 15 と略記することもある〕である前記（1）記載の剤；
- （5）化合物が、5-（N-ベンジル-N-メチルアミノメチル）-1-（2,6-ジフルオロベンジル）-6-〔4-（3-メトキシウレイド）フェニル〕-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンまたはその塩である前記（1）記載の剤；

(6) 化合物が、式



〔式中、 R^9 は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシアミノ基を、

R^{10} は置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基または置換されていてもよいフェニル基をそれぞれ示し、

R^9 が無置換の C_{1-7} アルキル基である場合、 R^{10} は置換された C_{1-7} アルキル基または置換されたフェニルを示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、

化合物 (VIII) と略記することもある〕である前記 (1) 記載の剤；

(7) 化合物が、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジンまたはその塩である前記 (1) 記載の剤；

(8) LHおよび/またはRHを低下させる非ペプチド性化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤；

(9) LHおよびRHを低下させる非ペプチド性化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤などに関する。

図1は被検サル血漿中の%LH濃度を示す。図中、■は対照(1)、◆は対照(2)、□は対照(3)、△は化合物(1)および▲は化合物(2)をそれぞれ示す。

図2は被検サル血漿中の%LH濃度を示す。図中、-▲-は対照群-1、-◆-は対照群-2、-△-は化合物投与群-1、-□-は化合物投与群-2および-○-は化合物投与群-3をそれぞれ示す。

発明を実施するための最良の形態

「性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)拮抗作用を有する化合物」(GnRHアンタゴニスト)としては、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する化合物であればいずれでもよいが、非ペプチド性化合物が好ましく、中でも、縮合複素環系化合物が好ましい。

かかる縮合複素環系化合物としては例えば、前記化合物(I)、化合物(VIII)またはそれらの塩などが挙げられる。

上記式(I)中の各置換基の定義を以下に記す。

R¹またはR²で示される「C₁₋₄アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち、C₁₋₃アルコキシ基が好ましい。さらに好ましくはメトキシである。

R¹またはR²で示される「C₁₋₄アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。このうち、C₁₋₃アルコキシカルボニル基が好ましい。さらに好ましくはメトキシカルボニルである。

R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₄アルキル基」の「C₁₋₄アルキル基」としては、例えば直鎖状C₁₋₄アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、分岐状C₃₋₄アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが挙げられる。このうち、C₁₋₃アルキル基が好ましい。とりわけ、エチルが好ましい。

R^1 または R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」の「置換基」としては、例えば (i) ヒドロキシ、(ii) C_{1-7} アシルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ）、(iii) ベンゾイルオキシ、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンジルオキシカルボニル、 C_{1-4} アシル（例、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-3} アルキル-カルボニルなど）、 C_{1-4} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）および C_{1-3} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニルなど）などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基（例、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノなど）、(v) C_{1-10} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなど）、(vi) C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル- C_{1-3} アルコキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシなど）、(vii) C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシなど）などが挙げられる。このうち、ヒドロキシが好ましい。

R^1 または R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」の「 C_{1-4} アルキル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R^1 および R^2 は、どちらか一方が水素原子、他方が C_{1-3} アルコキシ基が好ましい。

R^3 で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。このうち塩素が好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」の「 C_{1-4} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち、メトキシが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」の「置換基」としては、前記 R^1 または R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。このうち C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。

- 5 該 C_{1-4} アルコキシ基は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

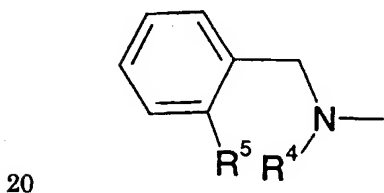
隣接する2つの R^3 が連結して形成する「 C_{1-4} アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが挙げられる。

- 10 R^3 は、水素原子が好ましい。

R^4 で示される「 C_{1-4} アルキル基」としては、例えば直鎖状 C_{1-4} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、分岐状 C_{3-4} アルキル基（例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などが挙げられる。このうち C_{1-3} アルキル基が好ましい。とりわけ、メチルが好ましい。

- 15 R^6 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」としては、 R^1 または R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」が挙げられる。

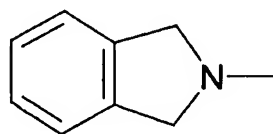
R^4 と R^5 とが連結して形成される「複素環」としては、5または6員含窒素複素環基があげられる。 R^4 と R^5 とが連結するとき、式



で表される基としては、例えば、式

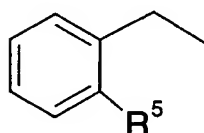


で表される基などが挙げられる。このうち、式



で表される基が好ましい。

R^6 は、式



5

〔式中、 R^5 は前記と同意義を示す〕で表される基が好ましい。

R^4 は C_{1-3} アルキル基および R^5 は水素原子が好ましい。

n は0～2の整数が好ましい。

化合物 (I) 中、好ましい化合物としては、 R^1 がヒドロキシ基、メトキシ基
10 または C_{1-3} アルキル基；

R^2 が水素原子または C_{1-3} アルキル基； R^4 が C_{1-3} アルキル基； R^6 がベンジ
ル基；および n が0である化合物またはその塩などが挙げられる。

中でも好ましくは、 R^1 が C_{1-3} アルコキシ基； R^2 および R^5 がそれぞれ水素
原子； R^4 が C_{1-3} アルキル基； R^6 がベンジル基；および n が0である化合物ま
15 たはその塩などが挙げられる。

化合物 (I) の具体例としては、

5 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 1 - (2, 6-ジフルオロベ
ンジル) - 6 - [4 - (3-メトキシウレイド) フェニル] - 3-フェニルチ
エノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン、

20 5 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 1 - (2, 6-ジフルオロベ
ンジル) - 6 - [4 - (3-ヒドロキシウレイド) フェニル] - 3-フェニル
チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン、

5 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 1 - (2, 6-ジフルオロベ
ンジル) - 6 - [4 - (3-メチルウレイド) フェニル] - 3-フェニルチエ
25 ノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) - ジオン、

5 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 1 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 6 - [4 - (3-エチルウレイド) フェニル] - 3 - フェニルチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンまたはこれらの塩が挙げられる。

- 5 なかでも、5 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 1 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 6 - [4 - (3-メトキシウレイド) フェニル] - 3 - フェニルチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンまたはその塩が好ましい。

上記式 (VIII) 中の各置換基の定義を以下に記す。

- 10 R^9 で示される「置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基」の「 C_{1-7} アルキル基」としては、例えば直鎖 C_{1-7} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど）、分枝 C_{3-7} アルキル基（例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）などが挙げられる。このうち、分枝 C_{3-7} アルキル基好ましい。とりわけ、イソプロピルが好ましい。

- 15 R^9 で示される「置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基」の「置換基」としては、例えば (i) ヒドロキシ基、(ii) C_{1-7} アシルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ；ベンゾイルオキシなど）、(iii) C_{1-6} アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンジルオキシカルボニル、 C_{1-3} アシル（例、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-2} アルキル-カルボニルなど）、 C_{1-3} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニルなど）および C_{1-3} アルキル（例、メチル、エチルなど）などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ（具体例：アミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなど）、(iv) C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）および C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-10} （好

- ましくは C_{1-4} ）アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシなど）、（v） C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）などが挙げられる。このうちヒドロキシ基が好ましい。

該「 C_{1-7} アルキル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

- R^9 で示される「置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基」の「 C_{3-7} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。このうち、好ましくは、シクロプロピルが挙げられる。

- R^9 で示される「置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記 R^9 で示される「置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基」の「置換基」と同様のものが1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

- R^9 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアミノ基」の「 C_{1-6} アルコキシアミノ基」としては、例えば、モノ-またはジ- C_{1-6} アルコキシアミノ基（例、メトキシアミノ、エトキシアミノ、ジメトキシアミノ、ジエトキシアミノ、エトキシメトキシアミノなど）が挙げられる。このうち、モノ- C_{1-3} アルコキシアミノ基（例、メトキシアミノなど）が好ましい。

- R^9 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアミノ基」の「置換基」としては、前記 R^9 で示される「置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基」の「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。該「置換基」は、 C_{1-6} アルコキシアミノ基の「 C_{1-6} アルコキシ基」または「アミノ基の窒素原子」を置換していてもよい。

該「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアミノ基」の具体例としては、メトキシアミノ、N-メチル-N-メトキシアミノ、N-エチル-N-メトキシ

アミノ、エトキシアミノ、ジメトキシアミノ、ジエトキシアミノ、エトキシメトキシアミノなどが挙げられる。好ましい例としては、 C_{1-3} アルコキシアミノ基、 $N-C_{1-3}$ アルキル- $N-C_{1-3}$ アルコキシアミノ基などが挙げられる。

R^9 で示される「置換されていてもよいヒドロキシアミノ基」の「置換基」としては、ヒドロキシアミノ基の「ヒドロキシ基」または「アミノ基の窒素原子」を置換していてもよく、該「ヒドロキシ基」上の置換基としては、(i) C_{1-7} アシルオキシ基（例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ；ベンゾイルオキシなど）、(ii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンジルオキシカルボニル、 C_{1-3} アシル（例、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-2} アルキル-カルボニルなど）、 C_{1-3} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニルなど）および C_{1-3} アルキル（例、メチル、エチルなど）などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基（具体例：アミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなど）、(iii) C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）および C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-10} （好ましくは C_{1-4} ）アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシなど）などが挙げられ、該「アミノ基の窒素原子」上の置換基としては、上記(i)～(iii)記載の基および C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）などが、1ないし5個（好ましくは1ないし3個）挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

「置換されていてもよいヒドロキシアミノ基」の好ましい例としては、 $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ヒドロキシアミノ基（例、 N -メチル- N -ヒドロキシア

ミノ、N-エチル-N-ヒドロキシアミノなど)などが挙げられる。さらに好ましくはN-C₁₋₃アルキル-N-ヒドロキシアミノ基などである。

R¹⁰で示される「置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基」の「C₁₋₇アルキル基」としては、例えば直鎖または分枝C₁₋₇アルキル基(例、メチル、エチル、
5 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど)などが挙げられる。このうちC₁₋₃アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)が好ましい。特に好ましくはイソプロピルである。

R¹⁰で示される「置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基」の「置換基」としては、前記R⁹で示される「置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基」の「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R¹⁰で示される「置換されていてもよいフェニル基」の「置換基」としては、例えばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキル基(例、
15 メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、C₁₋₃アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)が挙げられる。中でもハロゲン(好ましくはフッ素)が好ましい。

該「フェニル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R⁹は、好ましくは、置換された分枝C₃₋₇アルキル基または置換されたC₃₋₇シクロアルキル基、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₇アルキル基またはヒドロキシ基で置換されたC₃₋₇シクロアルキル基である。このうち、置換されたC₃₋₇シクロアルキル基が好ましい。また、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、モノ-C₁₋₃アルコキシアミノ、N-C₁₋₃アルキル-N-ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシアミノ基なども好ましい。R⁹は、特に好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基またはメトキシアミノ基などである。最も好ましくは、ヒドロキシ基で置換されたシクロブ

ロピル基である。

R^{10} は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-7} アルキル基である。さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基などである。特に好ましくはイソプロピルである。また、フェニルも好ましい。

5 化合物 (VIII) の好ましい例としては、

R^9 が、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基またはモノ- C_{1-3} アルコキシアミノ基；

R^{10} が、 C_{1-3} アルキル基である化合物またはその塩などが挙げられる。

10 さらに好ましくは、

R^9 が (1) 1 または 2 個のヒドロキシ基で置換された C_{1-4} アルキル基、 (2) ヒドロキシ基で置換された C_{3-7} シクロアルキル基、または (3) C_{1-3} アルコキシアミノ基；

R^{10} がイソプロピル基またはフェニル基である化合物またはその塩などが挙げられる。

15

化合物 (VIII) の具体例としては、

3 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 4, 7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 2 - (4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル) - 4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、

20 5-ベンゾイル-3 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 7 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 4, 7-ジヒドロ-4-オキソ-2 - [4 - (3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ) フェニル] チエノ [2, 3-b] ピリジン、

25 5 - (4-フルオロベンゾイル) - 3 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 7 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 4, 7-ジヒドロ-4-オキソ-2 - (4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル) チエノ [2, 3-b] ピリジン、

3 - (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 4, 7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 2 - [4 - (3-ヒドロキ

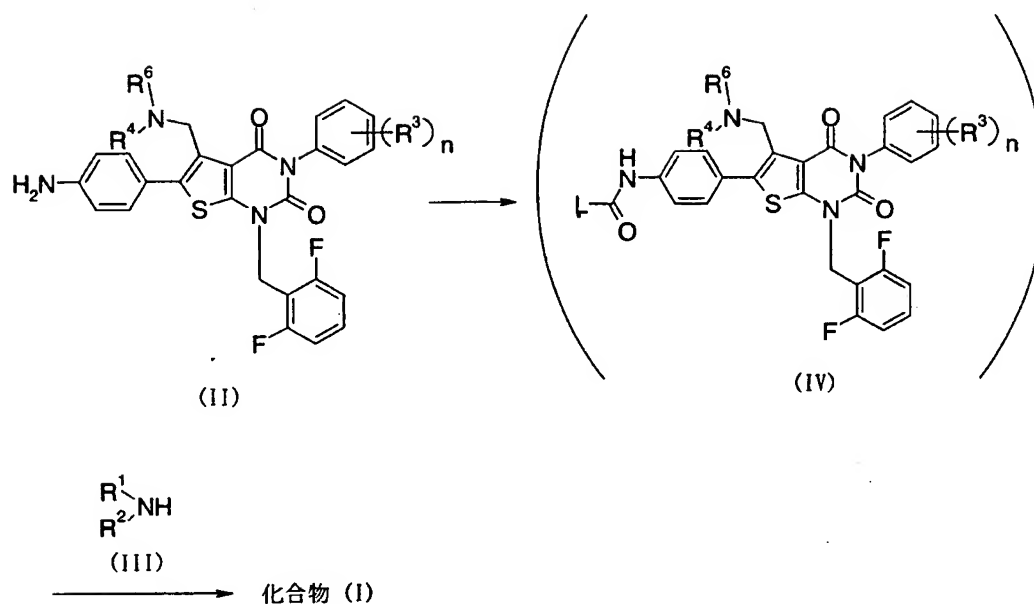
- シー-2-メチルプロピオニルアミノ) フェニル] - 4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- 3- (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 4, 7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 2- (4-N'-メトキシ
- 5 ウレイドフェニル) - 4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- 3- (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 4, 7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 2- [4- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニルアミノ] フェニル] - 4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- 10 (R) - 4, 7-ジヒドロ-2- [4- (3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ) フェニル] - 7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 3- (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 5-イソブチリル-4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- 4, 7-ジヒドロ-2- [4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルア
- 15 ミノ) フェニル] - 7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 3- (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 5-イソブチリル-4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- 4, 7-ジヒドロ-2- [4- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチリルアミノ) フェニル] - 7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 3- (N-ベンジル-N
- 20 -メチルアミノメチル) - 5-イソブチリル-4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- (R) - 4, 7-ジヒドロ-2- [4- (2, 3-ジヒドロキシプロピオニルアミノ) フェニル] - 7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 3- (N-ベン
- 25 ジル-N-メチルアミノメチル) - 5-イソブチリル-4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジン、
- 3- (N-ベンジル-N-メチルアミノメチル) - 5-ベンゾイル-7- (2, 6-ジフルオロベンジル) - 4, 7-ジヒドロ-2- [4- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニルアミノ] フェニル] - 4-オキソチエノ [2, 3-b] ピリジンまたはそれらの塩などが挙げられる。

なかでも、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジンまたはその塩が好ましい。

- 5 化合物(I)および化合物(VIII)の塩としては、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など)との塩、または有機酸(例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)との塩などが用いられる。化合物(I)が酸性基を有している場合は、
- 10 無機塩基(例、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属、アンモニアなど)または有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、
- 15 N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなど)と生理学的に許容される塩を形成してもよい。

- 化合物(I)は、自体公知の方法、例えば、特開平9-169768号公報、WO 96/24597号公報に記載の方法またはこれらに準ずる方法により製造することができる。具体例として、以下の製造法1および製造法2が挙げ
- 20 られる。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものなどが挙げられる。

(製造法 1)



5 上記式中、Lは脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。

Lで示される「脱離基」としては、例えば1-イミダゾリル、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素、臭素等）を有していてもよいC₁₋₄アルコキシ基（例、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基）などが挙げられる。

化合物 (II) は、特開平 9-169768 号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法により得られる。

化合物 (II) とカルボニルジイミダゾール (N, N'-カルボニルジイミダゾール; CDI) またはホスゲン（二量体および三量体も含む）等とを反応させ、化合物 (IV) を得、次いで化合物 (III) を反応させ、化合物 (I) を得る。化合物 (IV) は単離せずに反応を続けてもよく、また、単離して次工程に使用してもよい。

また、化合物 (IV) は、化合物 (II) とクロロギ酸エステル化合物（例、ク

クロロ酸 2, 2, 2-トリクロロエチル、クロロ酸 1-クロロエチル等) などとを反応させても得られる。

化合物 (II) とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等との反応において、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等の使用量は、化合物 (II) 1
5 モルに対し、それぞれ約 1 ~ 3 モルである。

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。

該溶媒としては、例えば、エーテル類 (例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類 (例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセ
10 トアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類 (例、クロロホルム、ジクロロメタン
など) 等が用いられる。

反応温度は、通常、約 0 ~ 約 150 °C、好ましくは、室温下 (約 15 ~ 約 25 °C) である。反応時間は通常約 1 ~ 約 36 時間である。

本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行われる。

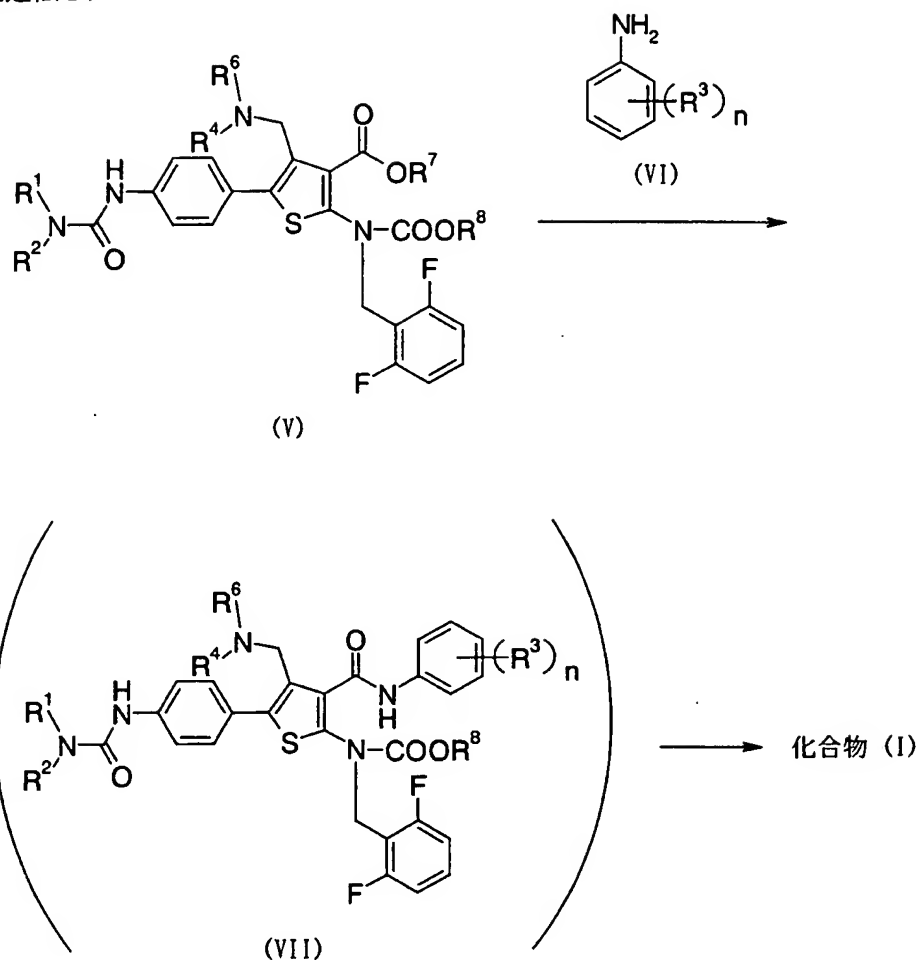
15 該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

20 該「塩基」の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 2 モル ~ 20 モル、好ましくは、約 5 モル ~ 12 モルである。

次いで行われる化合物 (III) との反応条件は、化合物 (II) とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲンとを反応させる条件と同様に行えばよい。化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) または化合物 (IV) 1 モルに対し、約 2 ~ 20
25 モル、好ましくは、約 5 ~ 10 モルである。反応温度は、通常、約 0 ~ 150 °C であり、好ましくは室温下 (約 15 ~ 25 °C) である。反応時間は、通常約 1 ~ 6 時間である。

また、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲンと化合物 (III) とは、同時に化合物 (II) と反応させてもよい。

(製造法 2)

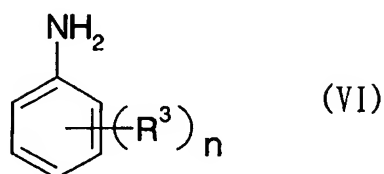


上記式中、 R^7 は水素原子またはアルキル基を、 R^8 はアルキル基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。

- 5 R^7 または R^8 で示される「アルキル基」としては、 R^1 または R^2 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」の「 C_{1-4} アルキル基」と同様のものが挙げられる。

- 10 化合物 (V) は、自体公知の方法、例えばp-ニトロフェニルアセトン、シアノ酢酸エステル誘導体および硫黄を反応させ（例、Chem. Ber., 99 巻, 94-100 頁, 1966 年等）、得られる2-アミノ-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)チオフェンを、特開平9-169768号、WO 96/24597号公報等に記載の方法またはこれに準ずる方法に付すことにより得られる。

①R⁷が水素原子の場合、化合物(V)を、縮合試薬の存在下、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物(VI)と略記する）と反応させ、化合物(VII)を得、次いで閉環反応に付し、化合物(I)を得る。

該「縮合試薬」としては、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスフォニウムヘキサフルオロホスフェート

(benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate : PyBOP) などが挙げられる。

該「縮合試薬」の使用量は、化合物(V) 1モルに対し、約1～3モルである。
本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。

該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノールなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。

反応温度は、通常、約0～約150℃、好ましくは、室温下（約15～約25℃）である。反応時間は通常約1～約36時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

化合物(VII)を塩基の存在下、閉環反応に付す。

該「塩基」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。

該「塩基」の使用量は、化合物(VII) 1モルに対し、約2モル～20モル、好ましくは、約5モル～12モルである。

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。

- 該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノールなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。

反応温度は、通常、約0～約150℃、好ましくは、室温下（約15～約25℃）である。反応時間は通常約1～約36時間である。

②R⁷がアルキル基の場合、化合物（V）を活性化された化合物（VI）と反応させ、化合物（I）を得る。

- 10 活性化された化合物（VI）は、自体公知の方法に従い製造でき、例えば、反応に悪影響を与えない適当な溶媒中、有機アルミニウム試薬と化合物（VI）とを反応させることにより得られる。

- 15 該「有機アルミニウム試薬」としては、例えば、トリメチルアルミニウム、ジメチルアルミニウムクロライドなど、またはこれらを含む溶液などが挙げられる。

該「有機アルミニウム試薬」の使用量は、化合物（VI）1モルに対し、1～5モル、好ましくは1モルである。

該溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）が好ましい。

- 20 反応温度は、通常、約0～150℃、好ましくは室温下（約15～25℃）である。反応時間は、通常約1～6時間である。

化合物（V）を活性化された化合物（VI）と反応させることにより、閉環反応が行われ、化合物（I）が得られる。

- 25 該「化合物（V）」の使用量は、化合物（VI）および有機アルミニウム試薬の混合物に対し、約1／5量が好ましい。

本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。

該溶媒としては、活性化された化合物（VI）を得る反応に用いられた溶媒が好ましい。

反応温度は、通常、約0～150℃、好ましくは室温下（約15～25℃）

である。反応時間は、通常約 1 ～ 48 時間である。

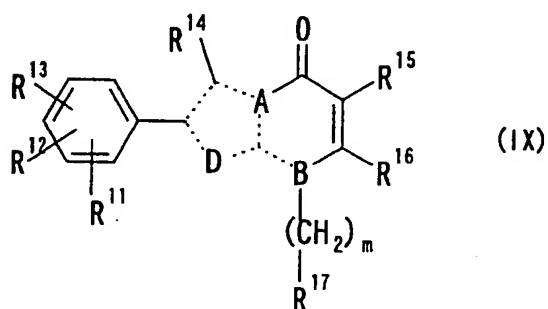
化合物 (I) は、自体公知の分離手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。

化合物 (I) が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準
 5 じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。化合物 (I) は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1 水和物、1.5 水和物および 2 水和物などが挙げられる。化合物 (I) が光学活性体の混合物として得
 10 られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする (R) 体または (S) 体に分離することができる。化合物 (I) は同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S) などで標識されていてもよい。

化合物 (VIII) またはその塩は、自体公知の方法、例えば、WO 95/28405 号公報、WO 00/00493 号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法により製造する
 15 ことができる。

さらに、「性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 拮抗作用を有する化合物」として用いられる縮合複素環系化合物としては下記化合物 (IX) またはそれらの塩や、USP 6159975, USP 6077858, USP 6077847, WO 00/53178, WO 00/53602, WO 00/53179, WO 00/53180, WO 00/53181, WO 00/53185, WO 00/69433, WO 99/51231, WO 99/51232, WO 99/51233, WO 99/51234, WO 99/51595, WO 99/51596, WO 95/28405, WO 97/14697, WO 97/14682, WO 96/24597, WO 00/69859 号公報などに記載された化合物なども挙げられる。

〔1〕 一般式 (IX)



〔式中、AまたはDはいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子を、

Bは窒素原子または炭素原子を、

mは0ないし3の整数を、

- 5 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ同一または異なって (i) 水素原子または (ii) 炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介して結合する基を、

R^{14} は炭素原子を介して結合する基を、

R^{15} は水素原子、ハロゲンまたは炭素原子もしくは酸素原子を介して結合する基を、

- 10 R^{16} は水素原子または炭素原子を介して結合する基を、

R^{17} はそれぞれ置換されていてもよい同素環基または複素環基を、

破線部分は単結合または二重結合をそれぞれ示す〕で表される化合物またはその塩；

〔2〕 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} がそれぞれ同一または異なって

- 15 (1) 水素原子、
 (2) 置換されていてもよい炭化水素基、
 (3) 置換されていてもよいアシル基、
 (4) 置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、
 (5) 式 $-COO-R^{31}$ (式中、 R^{31} は水素原子、置換されていてもよい炭化

- 20 水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、

(6) 式 $-CO-NR^{25}R^{26}$ (式中、 R^{25} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または C_{1-10} アルコキシ基、 R^{26} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、または、 R^{25} と R^{26} とが隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成する) で表される基、

- 25 (7) シアノ基、

(8) ニトロ基、

(9) 式 $-NR^{18}R^{19}$ (式中、 R^{18} は (i) 水素原子、(ii) 置換されてい

- もよい炭化水素基、(iii) 置換されていてもよいアシル基、(iv) 式 $-O-R^{23}$ (式中、 R^{23} は水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、置換されていてもよい C_{1-20} アルキルスルホニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基、(v) 置換されていてもよい複素環基または (vi) 式 $-S(O)_t-R^{22}$ (式中、 t は 0~2 の整数を、 R^{22} は水素原子または置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基を示す) で表される基を； R^{19} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示すか；または R^{18} と R^{19} とは隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成する) で表される基、
- (10) 式 $-O-R^{23}$ (式中、 R^{23} は前記と同意義を示す) で表される基、または
- (11) 式 $-S(O)_t-R^{24}$ (式中、 t は 0~2 の整数を、 R^{24} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される基；
- R^{14} が (1) 置換されていてもよい炭化水素基、
- (2) 置換されていてもよいアシル基、
- (3) 置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、
- (4) 式 $-COO-R^{31}$ (式中、 R^{31} は前記と同意義を示す) で表される基、
- (5) 式 $-CO-NR^{25}R^{26}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基、または
- (6) シアノ基；
- R^{15} が (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されていてもよい炭化水素基、
- (4) 置換されていてもよいアシル基、
- (5) 置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、

- (6) 式 $-\text{COO}-\text{R}^{31}$ (式中、 R^{31} は前記と同意義を示す) で表される基、
 (7) 式 $-\text{CO}-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基、
 (8) シアノ基、または
 5 (9) 式 $-\text{O}-\text{R}^{23}$ (式中、 R^{23} は前記と同意義を示す) で表される基；
 R^{16} が (1) 水素原子、
 (2) 置換されていてもよい炭化水素基、
 (3) 置換されていてもよいアシル基、
 (4) 置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、
 10 (5) 式 $-\text{COO}-\text{R}^{31}$ (式中、 R^{31} は前記と同意義を示す) で表される基、
 (6) 式 $-\text{CO}-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基、または
 (7) シアノ基；
 R^{17} が (i) (1) 1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-15} アルキル、
 15 (2) C_{3-10} シクロアルキル、(3) C_{2-10} アルケニル、(4) C_{2-10} アルキニル、(5) C_{3-10} シクロアルケニル、(6) C_{6-10} アリール、(7) C_{7-20} アラルキル、(8) ニトロ、(9) ヒドロキシ、(10) メルカプト、(11) オキソ、(12) チオキソ、(13) シアノ、(14) カルバモイル、(15) カルボキシ
 ル、(16) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(17) スルホ、(18) ハロゲン、(19)
 20 C_{1-6} アルコキシ、(20) C_{6-10} アリールオキシ、(21) C_{1-6} アルカノイル
 オキシ、(22) C_{1-6} アルキルチオ、(23) C_{6-10} アリールチオ、(24) C_{1-6}
 アルキルスルフィニル、(25) C_{6-10} アリールスルフィニル、(26) C_{1-6}
 アルキルスルホニル、(27) C_{6-10} アリールスルホニル、(28) アミノ、(29)
 C_{1-6} アルカノイルアミノ、(30) モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、
 25 (31) C_{3-8} シクロアルキルアミノ、(32) C_{6-10} アリールアミノ、(33) C_{1-6} アルカノイル、(34) C_{6-10} アリールカルボニルおよび (35) 5～6員
 複素環基から選ばれる置換基を 1～6 個それぞれ有していてもよい C_{6-10}

アリール基または C_{3-7} シクロアルキル基、または

- (ii) 置換されていてもよい複素環基である前記〔2〕記載の化合物またその塩〔ここで、「炭化水素基」は、 C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル、
5 C_{6-14} アリール基および C_{7-20} アラルキル基から選ばれる C_{1-20} 炭化水素基を、

「 C_{1-10} 炭化水素基」は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール基またはフェニル- C_{1-4} アルキル基を、

- 10 「アシル基」および「 C_{1-20} アシル基」は、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{2-4} アルケニル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニルまたは三環性 C_{9-10} 架橋環式炭化水素-カルボニルを、
15

- 「複素環基」は、(1) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基、(2) 該複素環基同志が同一または異なって2または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基、または(3) 上記複素環基とベンゼン環1または2個とが縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基を、
20

「環状アミノ基」は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれた原子をさらに1個有していてもよい5～7員含窒素環状基を、

- 「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよい C_{1-20} アシル基」、「置換されていてもよい C_{1-20} アルキルスルホニル基」および
25 「置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基」の「置換基」は、(1) ハロゲン、(2) ニトロ、(3) ニトロソ、(4) シアノ、(5) 置換基として (i)

- ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5～8員複素環基およびハロゲンから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-4} アルカノイルまたは C_{2-4} アルケノイル、(iii) ハロゲン、 C_{1-3} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル、(iv) ハロゲンを1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(v) C_{2-6} アルケニル、(vi) C_{3-7} シクロアルキル、(vii) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(viii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(ix) C_{2-6} アルケニルアミノ、(x) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(xi) ホルミルまたは C_{1-6} アルキル-カルボニル、または(xii) C_{3-6} シクロアルキルオキシ-カルボニルを有していてもよいヒドロキシ、(6) 式-S(O)t-R²⁷ (式中、tは0～2の整数、R²⁷は(i) 水素原子または(ii) ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシル、シアノ- C_{6-14} アリールおよびハロゲノ C_{6-14} アリールから選ばれる置換基を1～3個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールまたは C_{7-20} アラルキルである) で表される基、(7) 式-NR²⁸R²⁹ (式中、R²⁸およびR²⁹は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、フェニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{3-6} アルケノイル、 C_{4-7} シクロアルキル-カルボニル、フェニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、フェニル- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたは5～8員複素環基である) で表される基、(8) 式-CO-R³⁰ (式中、R³⁰は、(i) 水素原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) C_{1-10} アルキルまたは(iv) ハロゲンおよびニトロから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリールで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(v) C_{3-6} シクロアルキル、(vi) C_{6-14} アリール、(vii) C_{6-14} アリー

- ルオキシ、(viii) C_{7-20} アラルキル、(ix) 式 $-NR^{20}R^{21}$ [式中、 R^{20} は水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、式 $-O-R^{23}$ (式中、 R^{23} は前記と同意義を示す) で表される基、置換されていてもよい複素環基または式 $-S(O)_1-R^{22}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基を、 R^{21} は水素原子または C_{1-10} 炭化水素基を示すか、または、 R^{20} と R^{21} とが隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成する] で表される基、または (x) 5～8 員複素環基である] で表される基、(9) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい 5～8 員複素環基、(10) スルホ、(11) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C_{6-14} アリール、(12) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル、(13) C_{1-6} アルキレンジオキシ、(14) オキソ、(15) チオキソ、(16) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C_{2-4} アルキニル、(17) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル、(18) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C_{2-10} アルケニル、(19) ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよび C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C_{7-20} アラルキル、(20) アミジノおよび (21) アジドから選ばれる 1～6 個

の基を、

「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基」の「置換基」は、(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{2-6} アルケニル、(3) C_{2-6} アルキニル、(4) C_{3-6} シクロアルキル、(5) C_{5-7} シクロアルケニル、(6) C_{6-10} アリール- C_{1-5} アルキル、(7) C_{6-14} アリール、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{6-14} アリールオキシ、(10) C_{1-6} アルカノイル、(11) C_{6-14} アリール-カルボニル、(12) C_{1-6} アルカノイルオキシ、(13) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、(14) カルボキシル、(15) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(16) カルバモイル、(17) N-モノ- C_{1-4} アルキルカルバモイル、(18) N, N-ジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル、(19) 3~6員環状アミノカルボニル、(20) ハロゲン、(21) モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-4} アルキル、(22) オキソ、(23) アミジノ、(24) イミノ、(25) アミノ、(26) モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、(27) 3~6員環状アミノ、(28) C_{1-6} アルカノイルアミノ、(29) ベンズアミド、(30) カルバモイルアミノ、(31) N- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ、(32) N, N-ジ- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ、(33) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(34) $-B(OH)_2$ 、(35) ヒドロキシ、(36) エポキシ、(37) ニトロ、(38) シアノ、(39) メルカプト、(40) スルホ、(41) スルフィノ、(42) ホスホノ、(43) スルファモイル、(44) C_{1-6} アルキルスルファモイル、(45) ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル、(46) C_{1-6} アルキルチオ、(47) フェニルチオ、(48) C_{1-6} アルキルスルフィニル、(49) フェニルスルフィニル、(50) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび(51) フェニルスルホニルから選ばれる1~6個の基を、

「置換されていてもよい環状アミノ基」の「置換基」は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、フェニル- C_{1-4} アルキル、ベンズヒドリル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニルおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる1~3個の基をそれぞれ示す。〕；

- 〔3〕 Aが窒素原子である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 〔4〕 Bが窒素原子である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 〔5〕 Dが窒素原子である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 〔6〕 mが1である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 5 〔7〕 R^{11} が置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよい C_{7-20} アラルキル基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、ニトロ基、
- 10 式 $-NR^{20}R^{21}$ 〔式中、 R^{20} が水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよい複素環基または式 $-S(O)_t-R^{22}$ （式中、 t が0～2の整数を、 R^{22} が水素原子または置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基である）で表される基、 R^{21} が水素原子または C_{1-10} 炭化水素基である
- 15 か、または R^{20} と R^{21} とが隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成する〕で表される基、または式 $-O-R^{23}$ （式中、 R^{23} は水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、置換されていてもよい C_{1-20} アルキルスルホニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基または置換されていてもよい複
- 20 素環基を示す）で表される基、 R^{12} および R^{13} がともに水素原子である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 〔8〕 R^{12} および R^{13} が水素原子である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 〔9〕 R^{11} の置換位置がパラ位である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；
- 〔10〕 R^{11} が（1）（i） C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されて
- 25 いてもよいカルバモイルまたは（ii） C_{1-6} アルキルカルボニルで置換されていてもよいアミノ基または（2） C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である前記〔9〕記載の化合物またはその塩；

〔11〕 R^{14} が、それぞれ置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-20} アラルキル基である前記

〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 5 〔12〕 R^{14} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

〔13〕 R^{14} が、ハロゲン、置換されていてもよいヒドロキシまたは置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 10 〔14〕 R^{14} が、式 $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$ 〔式中、 n が1～3の整数、 R^{20} が水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよい複素環基または式 $-S(O)_t-R^{22}$ （式中、 t が0～2の整数を、 R^{22} が水素原子または置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基である）で表される基、
- 15 R^{21} が水素原子または C_{1-10} 炭化水素基であるか、または、 R^{20} と R^{21} とが隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成する〕で表される基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

〔15〕 R^{14} が、 $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ベンジルアミノメチル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 20 〔16〕 R^{15} が、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよい C_{7-20} アラルキル基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、
- 25 または式 $-O-R^{23}$ （式中、 R^{23} は水素原子または、それぞれ置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、

C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-20} アラルキル基、 C_{1-20} アシル基、 C_{1-20} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基もしくは複素環基である) である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 5 〔17〕 R^{15} が、(1) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または (3) フェニル- C_{1-3} アルキル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 10 〔18〕 R^{16} が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい C_{7-20} アラルキル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

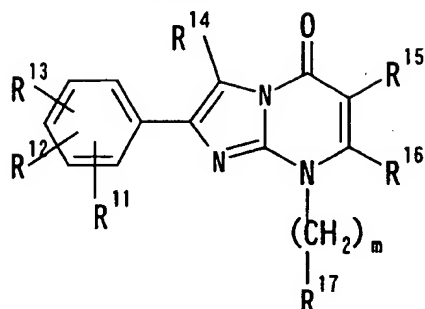
- 15 〔19〕 R^{16} が水素原子または C_{1-6} アルキル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

〔20〕 R^{17} が置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

〔21〕 R^{17} がハロゲンで置換されていてもよいフェニル基である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 20 〔22〕AまたはDはいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子；Bが窒素原子または炭素原子；mが0ないし3の整数； R^{11} 、 R^{12} および R^{13} がそれぞれ同一または異なって (i) 水素原子または (ii) 炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介して結合する基； R^{14} が炭素原子を介して結合する基； R^{15} が水素原子または炭素原子もしくは酸素原子を介して結合する基； R^{16} が水素原子または炭素原子を介して結合する基； R^{17} がそれぞれ置換されていてもよい同素環基または複素環基；および破線部分が
- 25 単結合または二重結合である前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

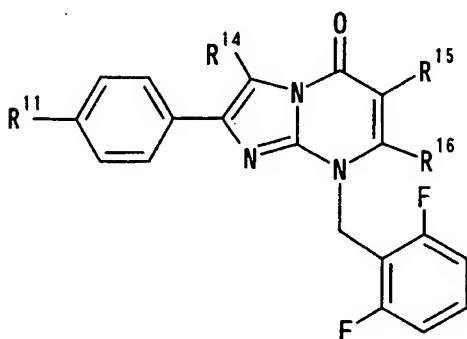
〔23〕一般式 (e)



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

- 5 〔24〕 R^{14} が、式 $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$ 〔式中、 n が1～3の整数、 R^{20} が水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよい複素環基または式 $-S(O)_t-R^{22}$ 〔式中、 t が0～2の整数、 R^{22} が水素原子または置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基である〕で表される基、
- 10 R^{21} が水素原子、 C_{1-10} 炭化水素基または置換されていてもよい C_{1-20} アシル基であるか、または、 R^{20} と R^{21} とが隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成する〕で表される基である前記〔23〕記載の化合物またはその塩；

〔25〕一般式



15

〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される前記〔1〕記載の化合物またはその塩；

〔26〕 R^{11} が(1) (i) C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいカルバモイルまたは(ii) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいアミノ基または(2) C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

5 R^{14} が $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ベンジルアミノメチル基；

R^{15} が(1) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(3) フェニル- C_{1-3} アルキル基；および

R^{16} が水素原子である前記〔25〕記載の化合物またはその塩；

10 〔27〕 R^{11} が(1) ニトロ基、

(2) (i) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) ヒドロキシ、ハロゲンまたはチエニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(iii) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、(iv) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、(v) C_{2-4} アルケニル-カルボニル、(vi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(vii) C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル、(viii) C_{1-6} アルコシ

15 アミノ-カルボニル、(ix) フェニルアミノカルボニル、(x) C_{1-6} アルキル、ニトロおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1または2個それぞれ有していてもよいイソオキサゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリ

20 ルカルボニル、ピラゾリルカルボニルまたはフリルカルボニル、(xi) ピリジルカルボニル、(xii) C_{1-6} アルキルスルホニル、(xiii) チエニルスルホニルおよび(xiv) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基、

(3) ピロリル基、または

25 (4) C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルまたは C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ基；

R^{14} が、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシおよび(3) C_{1-6} アルキル、フェニ

ル- C_{1-3} アルキルおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-3} アルキルから選
 ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノから選ばれる置換基を1
 または2個有していてもよい C_{1-6} アルキル基；

5 R^{15} が、(1) ハロゲン、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルで置換されてい
 てもよいフェニル基、または(3) (i) C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-6} アルキル
 および C_{1-6} アルコキシで置換されたアミノまたは(iii) C_{1-6} アルコキシで
 置換されたカルボニル基；および

R^{16} が水素原子または C_{1-3} アルキル基である前記〔25〕記載の化合物また
 はその塩；

10 〔28〕 8-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジヒドロ-2-[4-
 -(エチルアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N-メチル-N-ベン
 ジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-
 カルボン酸エチルエステル、

15 8-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジヒドロ-2-[4-(メト
 キシアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N-メチル-N-ベンジ
 ルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カル
 ボン酸イソプロピルエステル、

20 8-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジヒドロ-2-[4-(エチ
 ルアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N-メチル-N-ベンジ
 ルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-6-カルボ
 ン酸イソプロピルエステルまたはこれらの塩。

上記式(IX)中の各置換基の定義を以下に記す。

上記の式中、炭素原子を介して結合する基としては、(1)置換されていても
 よい炭化水素基、(2)置換されていてもよいアシル基、(3)置換されていても
 25 よい炭素原子に結合手を有する複素環基、(4)エステル化もしくはアミド化さ
 れていてもよいカルボキシル基、または(5)シアノ基が挙げられる。

上記の式中、窒素原子を介して結合する基としては、(1)ニトロ基、(2)式-

NR¹⁸R¹⁹〔式中、R¹⁸は水素、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよい複素環基または式 $-S(O)t-R^{22}$ (式中、tは0～2の整数を、R²²は水素原子または置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基を示す) で表される基を、R¹⁹は水素、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアシル基を示すか、R¹⁸とR¹⁹とが結合し隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成していてもよい〕で表される基が挙げられる。

上記の式中、酸素原子を介して結合する基としては、置換されていてもよいヒドロキシル基が挙げられる。該置換されていてもよいヒドロキシル基としては、式 $-O-R^{23}$ (式中、R²³は水素原子または、それぞれ置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基、C₁₋₂₀アシル基、C₁₋₂₀アルキルスルホニル基、C₆₋₁₄アリールスルホニル基もしくは複素環基を示す) で表される。

上記の式中、硫黄原子を介して結合する基としては、式 $-S(O)t-R^{24}$ (式中、tは0～2の整数を、R²⁴は水素原子または、それぞれ置換されていてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す) で表される基が挙げられる。

上記エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $-COO-R^{31}$ (式中、R³¹は水素原子または置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基を示す。) で表される基が挙げられる。

上記アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $-CO-NR^{25}R^{26}$ 〔式中、R²⁵は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアルコキシ基を示す。R²⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。R²⁵とR²⁶とは、隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい環状アミノ基を形成してもよい。〕で表される基が挙げらる。該アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば $-CONH_2$ で示される基、またはモノーもしくはジ- C₁₋₁₅アルキルカルバモイル基、好ましくはモノーもしくはジ- C₁₋₁₀アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカル

バモイル、ヘキシルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル等)などが好ましく挙げられる。

前述の置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、例えば C_{1-20} 炭化水素基 (好ましくは、 C_{1-10} 炭化水素基) が好ましい。該 C_{1-20} 炭化水素基の例としては、例えば、(1) C_{1-15} アルキル基 (例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等が挙げられ、なかでも、 C_{1-10} アルキルが好ましく、特に C_{1-6} アルキル基が好ましい)、(2) C_{3-10} シクロアルキル基 (例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、なかでも C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい)、(3) C_{2-10} アルケニル基 (例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ブタジエニル、2-メチルアリル、ヘキサトリエニル、3-オクテニル等が挙げられ、なかでも C_{2-6} アルケニル基が好ましい)、(4) C_{2-10} アルキニル基 (例として、エチニル、2-プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、*t*-ブチニル、3-ヘキシニルなどが挙げられ、なかでも C_{2-6} アルキニル基が好ましい)、(5) C_{3-10} シクロアルケニル (例として、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられ、なかでも C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい)、(6) C_{6-14} アリール基 (例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等が挙げられ、なかでも、フェニル、ナフチルが好ましい)、および(7) C_{7-20} アラルキル基 (例として、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリル等の C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基が挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル基が好ましい) などが挙げられる。

上記の炭化水素基は、置換可能な任意の位置に1~6個、好ましくは1~5個、さらに好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。該置換基として

- は、例えば、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)ニトロソ、(4)シアノ、(5)置換基〔例、(i) C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、5～8員複素環基（後述の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基」と同様のもの）またはハロゲンを置換基として1～3個有していてもよい）、(ii) C_{1-4} アシル（ C_{1-4} アルカノイル、 C_{2-4} アルケノイル等）、(iii) C_{7-20} アラルキル（該 C_{7-20} アラルキル基は C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルであり、ハロゲン、 C_{1-3} アルコキシまたは C_{1-4} アルキルを1～3個、好ましくは1個、置換基として有していてもよい）、(iv) C_{6-14} アリール（該 C_{6-14} アリールは、ハロゲンを1～3個、好ましくは1個、置換基として有していてもよい）、(v) C_{2-6} アルケニル、(vi) C_{3-7} シクロアルキル、(vii) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(viii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(ix) C_{2-6} アルケニルアミノ、(x) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(xi) C_{1-6} アルキル-カルボニル、または(xii) C_{3-6} シクロアルキルオキシ-カルボニル〕を有していてもよいヒドロキシル、(6)式 $-S(O)_t-R^{27}$ 〔式中、 t は0～2の整数を、 R^{27} は水素原子または置換可能な任意の位置に1～3個、好ましくは1個の置換基（例、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、シアノ- C_{6-14} アリール、ハロゲノ C_{6-14} アリール等）を有していてもよい炭化水素基を示し、該炭化水素基としては、 C_{1-20} 炭化水素基、特に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-20} アラルキルが好ましい〕で表される基、(7)置換されていてもよいアミノ基〔例、式 $-NR^{28}R^{29}$ 〔式中、 R^{28} および R^{29} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、フェニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{3-6} アルケノイル、 C_{4-7} シクロアルキル-カルボニル、フェニル- C

$_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、フェニル- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたは5～8員複素環基（後述の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基」と同様のもの）を示す] で表される基]、(8)式 $-CO-R^{30}$
 5 0 [式中、 R^{30} は、(i)水素原子、(ii)ヒドロキシル、(iii) C_{1-10} アルキル、
 (iv) C_{1-6} アルコキシ（このアルコキシは、ハロゲンやニトロなどの置換基を置換可能な任意の位置に1～3個、好ましくは1個有していてもよい C_{6-14} アリールで置換されていてもよい）、(v) C_{3-6} シクロアルキル、(vi) C_{6-14} アリール、(vii) C_{6-14} アリールオキシ、(viii) C_{7-20} アラルキル、(ix)式 $-NR^{20}R^{21}$
 10 $^{20}R^{21}$ (式中、 R^{20} および R^{21} は上記と同意義) で表される置換されていてもよいアミノ基または(x)5～8員複素環基（後述の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基」と同様のもの）を示す] で表される基（例えば、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{3-6} アルケノイル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルなどが好ましい）、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし8員の複素環基、(10)スルホ、(11) C_{6-14} アリール、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(13) C_{1-6} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、2,2-ジメチレンジオキシ等）、(14)オキソ、(15)チオキソ、(16) C_{2-4} アルキニル、(17) C_{3-10} シクロアルキル、(18)
 20 C_{2-10} アルケニル（好ましくは、 C_{2-6} アルケニル基）、(19) C_{7-20} アラルキル（例、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル）、(20)アミノおよび(21)アジドなどが挙げられる。

上記の置換基を有している炭化水素基上の置換基のうち、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし
 25 8員の複素環基、(11) C_{6-14} アリール、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(16) C_{2-4} アルキニル、(17) C_{3-10} シクロアルキル基、(18) C_{2-10} アルケニル基、および(19) C_{7-20} アラルキルなどは、置換可能な任意の位置にさらに1～4個、

好ましくは1～3個の置換基を有してもよい。該さらに有していてもよい置換基としては、例えば、(1)ヒドロキシル、(2)アミノ、(3)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(4) C_{1-4} アルコキシ、(5)ハロゲン、(6)ニ
5 トロおよび(7) C_{1-6} アルキル等から選ばれる1～3個の基、さらに好ましくは1～2個の基が挙げられる。

例えば、該炭化水素基がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は、置換基として C_{1-6} アルキルを1～3個有していてもよく、この C_{1-6} アルキルは、さらに、1～3個のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、ハロゲン、カルバモイル等で置換されて
10 いてもよい。

該置換されている C_{1-6} アルキルとして、ホルミル（メチルがオキソにより置換されたもの）、カルボキシル（メチルがオキソおよびヒドロキシにより置換されたもの）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（メチルがオキソおよびアルコキシ
15 により置換されたもの）（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル）、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシプロピル等）、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-6} アルキル（例、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシヘキシル等）
20 などが挙げられる。

上記における置換基の数は1～6個であるが、1～5個が好ましく、とりわけ1～3個が好ましく、1～2個が最も好ましい。置換基がさらに有していてもよい置換基の数としては、1～4個が好ましく、とりわけ1～3個が好ましく、1～2個が最も好ましい。

25 炭素原子を介して結合する基、 R^{18} および R^{19} の一例として例示した前述の置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、 C_{1-20} アシル基が挙げられ、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、エ

チルカルボニル、プロピルカルボニル、tert-プロピルカルボニル等)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリールカルボニル(例、ベンゾイル、ナフトイル等)、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-15} アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニル等の C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキルカルボニル)、 C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル等の C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルコキシカルボニル)、 C_{2-4} アルケニルカルボニル(例、2-プロペニルカルボニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル(例、シクロプロピルカルボニル等)、三環性 C_{9-10} 架橋環式炭化水素カルボニル(例、アダマンチルカルボニル等)などが挙げられる。

該置換されていてもよいアシル基における置換基としては、前述の置換されていてもよい炭化水素基における置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

上記式中、複素環基または置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基、それらの複素環基同志が同一または異なって2個または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基、およびその複素環基とベンゼン環が1個または2個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基等が挙げられる。

該複素環基の具体例としては、例えば、(1)チエニル、フリル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、トリアジニル、トリアゾリジニル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選

ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2) ピリジル、ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、トリアジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、
5 ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基などが挙げられる。
(3) 2環性または3環性縮合複素環基としては、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、
10 シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれる
15 ヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基等が挙げられる。

該複素環基に置換していてもよい置換基の例としては、例えば(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{2-6} アルケニル、(3) C_{2-6} アルキニル、(4) C_{3-6} シクロアルキル、(5) C_{5-7} シクロアルケニル、(6) C_{7-11} アラルキル (ベンジル、フェネチルなどの
20 C_{6-10} アリール- C_{1-5} アルキル、好ましくは、ベンジル)、(7) C_{6-14} アリール (フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等、好ましくは、フェニル)、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{6-14} アリールオキシ (例、フェノキシ等)、(10) C_{1-6} アルカノイル (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、*n*-ブチリル、*iso*-ブチリル等)、(11) C_{6-14}
25 アリール-カルボニル (例、ベンゾイル等)、(12) C_{1-6} アルカノイルオキシ (例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*n*-ブチリルオキシ、*iso*-ブチリルオキシ等)、(13) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベン

- ゾイルオキシ等)、(14)カルボキシル、(15) C_{1-6} アルコキシーカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*iso*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等)、(16)カルバモイル、(17) *N*-モノ- C_{1-4} アルキルカルバモイル (例、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル、*N*-プロピルカルバモイル、*N*-イソプロピルカルバモイル、*N*-ブチルカルバモイル等)、(18) *N,N*-ジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル (例、*N,N*-ジメチルカルバモイル、*N,N*-ジエチルカルバモイル、*N,N*-ジプロピルカルバモイル、*N,N*-ジブチルカルバモイル等)、(19) 3~6 員環状アミノカルボニル (例、1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、*N*-メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル等)、(20) ハロゲン、(21) モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-4} アルキル (例、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等)、(22) オキソ、(23) アミジノ、(24) イミノ、(25) アミノ、(26) モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、(27) 炭素原子と 1 個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでもよい 3 ないし 6 員の環状アミノ基 (例、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、*N*-メチルピペラジニル、*N*-エチルピペラジニル等)、(28) C_{1-6} アルカノイルアミノ (例、ホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等)、(29) ベンズアミド、(30) カルバモイルアミノ、(31) *N*- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ (例、*N*-メチルカルバモイルアミノ、*N*-エチルカルバモイルアミノ、*N*-プロピルカルバモイルアミノ、*N*-イソプロピルカルバモイルアミノ、*N*-ブチルカルバモイルアミノ

等)、(32) N,N-ジ-C₁₋₄アルキルカルバモイルアミノ(例、N,N-ジメチルカルバモイルアミノ、N,N-ジエチルカルバモイルアミノ、N,N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N,N-ジブチルカルバモイルアミノ等)、(33) C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(34) -B(OH)₂、
5 (35) ヒドロキシル、(36) エポキシ(-O-)、(37) ニトロ、(38) シアノ、(39) メルカプト、(40) スルホ、(41) スルフィノ、(42) ホスホノ、(43) スルファモイル、(44) C₁₋₆アルキルスルファモイル(例、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、(45) ジC₁₋₆アルキルスルファモイル(例、
10 N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等)、(46) C₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(47) フェニルチオ、(48) C₁₋₆アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、(49) フェニルスルフィニル、(50) C₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等) および(51) フェニルスルホニルなどが挙げられる。

該複素環基に置換していてもよい置換基の数は1~6個、好ましくは1~3
20 個、さらに好ましくは1~2個である。

該置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基における複素環基としては、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5~8員複素環基、それらの複素環基同志が同一または異なって2個または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合
25 複素環基、およびその複素環基とベンゼン環が1個または2個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基等であって、該複素環を構成する炭素原子に結合手を有する複素環基が挙げられる。

該炭素原子に結合手を有する複素環基の具体例としては、例えば、(1) チエニル (例、2-または3-チエニル)、フリル (例、2-または3-フリル)、ピロリル (例、2-または3-ピロリル)、オキサゾリル (例、2-, 4-または5-オキサゾリル)、チアゾリル (例、2-, 4-または5-チアゾリル)、
5 ピラゾリル (例、3-, 4-または5-ピラゾリル)、ピロリジニル (例、2-または3-ピロリジニル)、イミダゾリル (例、2-, 4-または5-イミダゾリル)、イミダゾリニル (例、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリジニル)、イソオキサゾリル (例、3-, 4-または5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル (例、3-, 4-または5-イソチアゾリル)、オキサジアゾリル
10 ル [例、3-または5-(1, 2, 4-オキサジアゾリル)、2-, 5-または6-(1, 3, 4-オキサジアゾリル)]、チアジアゾリル [例、3-または5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)、2-または5-(1, 3, 4-チアジアゾリル)、4-または5-(1, 2, 3-チアジアゾリル)、3-または4-(1, 2, 5-チアジアゾリル)]、トリアゾリル [例、2-または5-(1, 2, 3-トリアゾリル)、3-または5-(1, 2, 4-トリアゾリル)]、テトラゾリル [例、5-(1H-または2H-テトラゾリル)] 等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子
15 等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2) ピリジル (例、2-, 3-または4-ピリジル)、ピリミジニル (例、2-, 4-または5-ピリミジニル)、チオモルホリニル (例、2-または3-チオモルホリニル)、モルホリニル (例、2-または3-モルホリニル)、トリアジニル (例、3-または6-トリアジニル)、ピペリジニル (例、2-, 3-または4-ピペリジニル)、ピラニル (例、2-または3-ピラニル)、チオピラニル (例、2-または3-チオピラニル)、オキサジニル [例、2-または3-(1, 4-オキサジニル)]、チアジニル [例、2-または3-(1, 4-チアジニル)、1-または4-(1, 3-チアジニル)]、
20 ピペラジニル (例、2-または3-ピペラジニル)、トリアジニル (例、3-または6-トリアジニル)、ピリダジニル (例、3-または4-ピリダジニル)、ピラジニル (例、2-または3-ピ

ラジニル)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基;(3)ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基の炭素原子に結合手を有する基等が挙げられる。

炭素原子に結合手を有する複素環基に置換していてもよい基としては、上記の置換されていてもよい複素環基において例示した置換基と同様のものが挙げられる。

上記、環状アミノ基および置換されていてもよい環状アミノ基における環状アミノ基としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれた原子をさらに1個有していてもよい5~7員の含窒素環状基が挙げられる。その例としては、例えば、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1,2,3-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3,4-テトラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、ヘキサメチレンイミノ、オキサゾリジノ、モルホリノ、チアゾリジノまたはチオモルホリノが挙げられる。なかでも、5~6員のものが好ましく、例えば、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノが好ましい。

該環状アミノ基は、置換可能な任意の位置に1~3個の置換基を有していて

もよく、該置換基としては、例えば、(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、
(3) C_{7-10} アラルキル (フェニル C_{1-4} アルキル)、(4) ベンツヒドリル、(5)
 C_{1-6} アルキル-カルボニル、(6) C_{6-14} アリール-カルボニル、および(7) C_{1-6}
5 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルなどが挙げられる。好ましい置換基としては、 C_{1-6}
-6 アルキルが挙げられ、なかでも C_{1-3} アルキルがさらに好ましい。

置換されていてもよい同素環基における同素環基としては、例えば C_{6-10} ア
リール基 (例、フェニル、ナフチルなど)、 C_{3-7} シクロアルキル基 (例、シク
ロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチ
ル等)、 C_{3-7} シクロアルケニル (例、シクロプロニル、シクロブテニル、シ
10 クロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等) 等の縮合してい
てもよい3ないし7員炭素環状基等が用いられる。

該同素環基は、置換可能な任意の位置に1~6個、好ましくは1~3個、さ
らに好ましくは1~2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例
えば(1) 1~3個、好ましくは1~2個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6}
15 C_{1-6} アルキル (好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、
(2) C_{3-10} シクロアルキル、(3) C_{2-10} アルケニル、(4) C_{2-10} アルキニル、
(5) C_{3-10} シクロアルケニル、(6) C_{6-10} アリール、(7) C_{7-20} アラルキル、
(8) ニトロ、(9) ヒドロキシル、(10) メルカプト、(11) オキソ、(12) チオキソ、
(13) シアノ、(14) カルバモイル、(15) カルボキシル、(16) C_{1-6} アルコキシ-カ
20 ルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、(17) スルホ、
(18) ハロゲン、(19) C_{1-6} アルコキシ、(20) C_{6-10} アリールオキシ (例、フェ
ノキシ等)、(21) C_{1-6} アシルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等
の C_{1-6} アルカノイルオキシ)、(22) C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、エ
チルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*t*-ブチ
25 ルチオ等)、(23) C_{6-10} アリールチオ (例、フェニルチオ等)、(24) C_{1-6} ア
ルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(25)
 C_{6-10} アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル等)、(26) C_{1-6} ア

ルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、(27) C_{6-10} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル等）、(28) アミノ、(29) C_{1-6} アシルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の C_{1-6} アルカノイルアミノ等）、(30) モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ（例、メチルアミ
 5 ノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(31) C_{3-8} シクロアルキルアミノ（例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等）、(32) C_{6-10} アリールアミノ（例、アニリノ等）、(33) C_{1-6} アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、ヘキサノイル等）、(34)
 10 C_{6-10} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル等）、および(35) 炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし6員複素環基〔例、チエニル（例、2-または3-チエニル）、フリル（例、2-または3-フリル）、ピラゾリル（例、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、
 15 3-、4-または5-イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3-、4-または5-イソオキサゾリル）、イミダゾリル（例、2-、4-または5-イミダゾリル）、トリアゾリル（例、1,2,3-または1,2,4-トリアゾリル）、テトラゾリル（例、1Hまたは2H-テトラゾリル）、ピリジル（例、2-、3-または4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-、4-または5-ピリミジニル）、ピリ
 20 ダジニル（例、3-または4-ピリダジニル）、キノリル、イソキノリル、インドリル等〕などが挙げられる。

R^{18} または R^{20} で示される置換されていてもよいヒドロキシ基としては、上記の式 $-OR^{23}$ 〔式中、 R^{23} は前記と同意義を示す〕で表される基が挙げ
 25 れる。

上記式中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} としては、それぞれ同一または異なって (i) 水素または (ii) 前述の炭素原子、窒素原子または酸素原子を介して結合する

基が好ましい。なかでも好ましくは、 R^{11} が、それぞれ置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-20} アラルキル基もしくは C_{1-20} アシル基、ニトロ基、式 $-NR^{20}R^{21}$ 〔式中、 R^{20} は水素またはそれぞれ置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、 C_{1-20} アシル基、ヒドロキシ基、複素環基もしくは式 $-S(O)t-R^{22}$ （式中、 t は0～2の整数を、 R^{22} は水素原子、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基または複素環基を示す）で表される基を、 R^{21} は水素または C_{1-10} 炭化水素基を示すか、 R^{20} と R^{21} とが隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成していてもよい〕で表される基、または式 $-O-R^{23}$ 〔式中、 R^{23} は水素原子または、それぞれ置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、 C_{1-20} アシル基、 C_{1-20} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基もしくは5～8員複素環基（前述の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基」と同様のもの）を示す〕で表される基であり、 R^{12} または R^{13} の少なくとも一方が水素で他方は前述の炭素原子、窒素原子または酸素原子を介して結合する基（好ましくは R^{12} および R^{13} が共に水素）である。

R^{11} として好ましくは、1～3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基）、ニトロ基、アミノ基、式 $-NR^{20}R^{21}$ （ただし、 R^{20} は水素、 R^{21} は1～3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル、 C_{6-14} アリールアミノ-カルボニルを示す）、または式 $-O-R^{23}$ （ただし、 R^{23} は水素、1～3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキルもしくは1～3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基）である。

上記式中、 R^{14} としては、(1)置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、(2)置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、(3)置換されていてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、(4)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、または(5)シアノ基が好ましい。中でも好ましくは、 R^{14} は、

5 それぞれ置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-20} アラルキル基である。さらに好ましくは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、置換されていてもよいアミノアルキル基など)である。 R^{14} として好ましい例としては、式 $-(CH_2)_n-NR^{20}$

10 R^{21} [式中、 n は1~3の整数を、 R^{20} は水素、置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基(前述の式 $-O-R^{23}$ で表される基)、置換されていてもよい複素環基または式 $-S(O)_t-R^{22}$ (式中、 t は0~2の整数を、 R^{22} は水素原子または置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基を示す)で表される基を、

15 R^{21} は水素または C_{1-10} 炭化水素基を示すか、 R^{20} と R^{21} とが隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい環状アミノ基を形成していてもよい]が挙げられる。 R^{14} は、より好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-20} アシル基で置換されていてもよいヒドロキシ基、または C_{1-10} アルキルおよび/または C_{6-14} アリール- C_{1-10} アルキルで置換されていてもよいアミノ基で置換されてい

20 てもよい C_{1-3} アルキル基である。特に好ましくは、 $N-C_{1-6}$ アルキル- N -ベンジルアミノメチルである。

上記式中、 R^{15} で示されるハロゲンとしては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

R^{15} として好ましくは、水素、置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、

25

置換されていてもよい C_{7-20} アラルキル基、置換されていてもよい C_{1-20} アシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、または式 $-O-R^{23}$ (式中、 R^{23} は水素原子または、それぞれ置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-20} アラルキル基、 C_{1-20} アシル基、 C_{1-20} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基もしくは複素環基を示す) が挙げられる。中でも R^{15} として好ましくは、水素、または、1~3個、好ましくは1個の C_{6-14} アリールもしくは C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、1~3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリールカルボニル(例、ベンゾイル等)、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-15} アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニル等)、 C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル等)、 $N-C_{1-10}$ アルキル-N-(C_{1-10} アルコキシ)アミノカルボニル(例、*N*-メチル-N-メトキシアミノカルボニル等)、 C_{1-15} アルキルオキシおよび C_{1-20} アリールスルホニル基などが挙げられる。さらに好ましくは、 R^{15} は、(1) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(3) フェニル- C_{1-3} アルキル基である。

上記式中、 R^{16} としては、水素、または、それぞれ置換されていてもよい C_{1-15} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基もしくは C_{7-20} アラルキル基が好ましい。中でも R^{16} として好ましくは、水素または C_{1-10} アルキル基、さらに好ましくは水素または C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

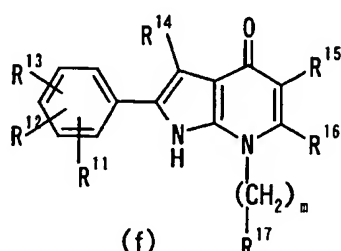
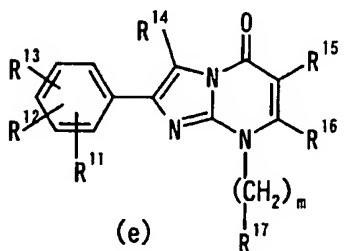
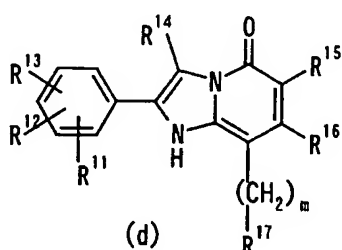
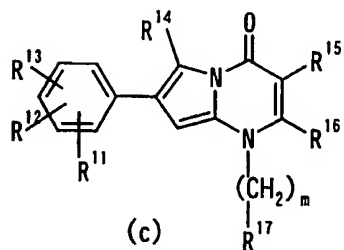
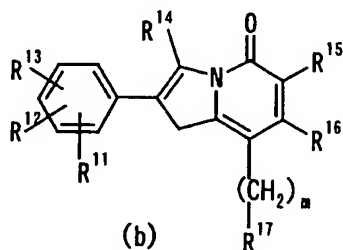
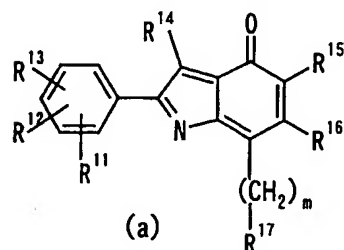
上記式中、 R^{17} としては、それぞれ置換されていてもよい同素環基または複

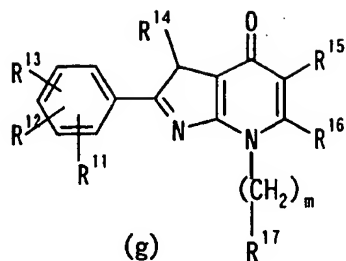
素環基、好ましくは置換されていてもよい C_{6-14} アリール基が挙げられる。 R^{17} としてさらに好ましくは、1～3個、好ましくは1～2個のハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられる。特に好ましくは1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である。

- 5 上記の式 (IX) において、 m は0～3、好ましくは m は0～2、さらに好ましくは m は0または1である。

上記の式において、 n は1～3の整数、好ましくは n は1または2、さらに好ましくは n は1である。

- 10 上記の式 (IX) において、 A または D はいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子を、 B は窒素原子または炭素原子を示す。従って、式 (IX) で表される化合物としては、例えば、式

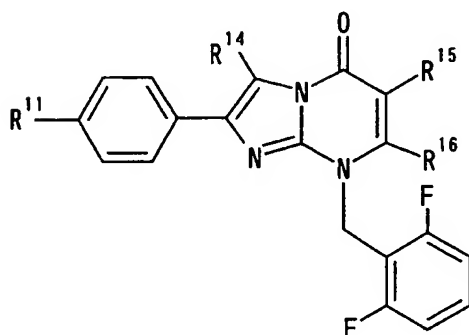




〔式中、各記号は前記と同意義。〕

- で表される化合物が挙げられる（好ましくは、式(a), (b), (c), (d), (e)または(g)で表される化合物）。中でも好ましくは、式(IX)においてBが窒素原子である化合物、とりわけ式(c)または(e)で表される化合物、最も好ましくは式(e)で表される化合物が挙げられる。

化合物(IX)中、一般式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物が好ましい。

- 10 中でも、 R^{11} が(1) (i) C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいカルバモイルまたは(ii) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいアミノ基または(2) C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- R^{14} がN- C_{1-6} アルキル-N-ベンジルアミノメチル基；
- 15 R^{15} が(1) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または(3) フェニル- C_{1-3} アルキル基；および

R^{16} が水素原子である化合物がさらに好ましい。

また、 R^{11} が (1) ニトロ基、

- (2) (i) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) ヒドロキシ、ハロゲンまたはチエニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(iii) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、(iv) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、(v) C_{2-4} アルケニル-カルボニル、(vi) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(vii) C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル、(viii) C_{1-6} アルコシアミノ-カルボニル、(ix) フェニルアミノカルボニル、(x) C_{1-6} アルキル、
10 ニトロおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を 1 または 2 個それぞれ有していてもよいイソオキサゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニルまたはフリルカルボニル、(xi) ピリジルカルボニル、(xii) C_{1-6} アルキルスルホニル、(xiii) チエニルスルホニルおよび (xiv) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルから
15 選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいアミノ基、

(3) ピロリル基、または

(4) C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルまたは C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ基；

- R^{14} が、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシおよび (3) C_{1-6} アルキル、フェニル- C_{1-3} アルキルおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-3} アルキルから選
20 ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいアミノから選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基；

- R^{15} が、(1) ハロゲン、(2) ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基、または (3) (i) C_{1-6} アルキル、(ii) C_{1-6} アルキル
25 および C_{1-6} アルコキシで置換されたアミノまたは (iii) C_{1-6} アルコキシで置換されたカルボニル基；および

R^{16} が水素原子または C_{1-3} アルキル基である場合も好ましい。

化合物 (IX) の具体例としては、8 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジヒドロ - 2 - [4 - (エチルアミノカルボニルアミノ) フェニル] - 3 - (N - メチル - N - ベンジルアミノメチル) - 5 - オキソイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル、

5 8 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジヒドロ - 2 - [4 - (メトキシアミノカルボニルアミノ) フェニル] - 3 - (N - メチル - N - ベンジルアミノメチル) - 5 - オキソイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸イソプロピルエステル、

10 8 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジヒドロ - 2 - [4 - (エチルアミノカルボニルアミノ) フェニル] - 3 - (N - メチル - N - ベンジルアミノメチル) - 5 - オキソイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸イソプロピルエステルまたはこれらの塩などが挙げられる。

化合物 (IX) は、塩を形成していてもよい。該塩としては、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸 (例、塩酸、
15 臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など) との塩、あるいは有機酸 (例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸など) との生理学的に許容される酸付加塩などが用いられる。
さらに本発明の化合物 (IX) が -COOH などの酸性基を有している場合は、
20 無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属、アンモニアなど) または有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジリエチレンジアミンなど) と生理学的に許容される塩を形成し
25 てもよい。

また、化合物 (IX) またはその塩は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1 水和物、1.5 水和物および 2 水和

物などが挙げられる。

化合物(IX)またはその塩は特開平 1 1 - 3 1 5 0 7 9 号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

5 本発明の別の態様として、本発明はLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物（好ましくは、LHおよびRHを低下させる非ペプチド性化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤）を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤を提供する。

10 LHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物としては前記した「性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）拮抗作用を有する化合物」（GnRHアンタゴニスト）が挙げられる。

GnRH拮抗作用を有する化合物、またはLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物の毒性は低い。

15 GnRH拮抗作用を有する化合物、またはLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物を自体公知の方法に従って、医薬組成物とし、種々の剤形で、アルツハイマー病（アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆症およびそれらの混合型）に罹患した哺乳動物（例、ヒト、サル等）に経口的または非経口的に投与しうる。

20 具体的には、GnRH拮抗作用を有する化合物、またはLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物を、薬学的に許容される担体と混合し、通常、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤として経口投与するか、静脈内、皮下、筋肉内などに注射剤、坐薬若しくは舌下錠などとして非経口投与する。また、舌下錠、マイクロカプセル等の徐放製剤として、舌下、皮下および筋肉内などに投与してもよい。

25 上記薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デン

ブン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

一日の投与量は、症状の程度；投与対象の年齢、性別、体重；投与の時期、

間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、アルツハイマー病の治療に経口的に用いる場合は、通常、成人に対して一日につき、0.1～300mg、好ましくは約1～300mgであり、更に好ましくは約10～200mgである。通常1日1～4回に分けて投与する。

GnRH拮抗作用を有する化合物、またはLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物の、本発明の剤の含有量は、剤全体の約0.01ないし100重量%である。

GnRH拮抗作用を有する化合物、またはLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物は、例えば中枢性薬剤〔例、抗不安薬、睡眠導入剤、精神分裂病治療剤、パーキンソン氏病治療剤、抗痴呆剤（例、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤など）など〕、降圧剤、糖尿病治療剤、抗高脂血症剤、栄養剤（例、ビタミン剤など）、消化吸収促進剤、胃腸薬などと併用してもよい。

また、GnRH拮抗作用を有する化合物、またはLHおよび／またはRHを低下させる非ペプチド性化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, physostigmine-DDS, ipidacrine等）、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニスト、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、Ca拮抗剤（例、nimodipine等）、COX-2阻害薬（例、rofecoxib, celecoxib等）、AMPA受容体アゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害薬（例、selegiline-DDS）、アミロイドβ蛋白分泌・凝集阻害薬、nifiracetam、Memantineなどのアルツハイマー型痴呆症治療薬と併用してもよい。

以下に参考例、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

¹H-NMRスペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン GEMINI 200（200MHz）型スペクトルメーター、日本電子（JEOL）LAMBDA 300（300MHz）型スペクトルメーターあるいはブルッカ AM 500（500MHz）型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。ただし、

収率は mol/mol%を示す。その他の、本明細書中で記号は以下の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

t : トリプレット

5 d t : ダブルトリプレット

m : マルチプレット

b r : 幅広い

室温とは、約 15 ~ 25℃の範囲を示すが、特に厳密に限定されるものではない。

10

実施例

参考例 1

2-アミノ-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル

15 4-ニトロフェニルアセトン (35.0 g, 195 mmol)、シアノ酢酸エチル (23.8 g, 195 mmol)、酢酸アンモニウム (3.1 g, 40 mmol) および酢酸 (9.1 ml, 159 mmol) の混合物を、ディーンスターク装置で生成する水を除きながら、24時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロルメタンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲル
20 カラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエタノールに溶解させ、硫黄 (5.0 g, 160 mmol) およびジエチルアミン (16.0 ml, 160 mmol) を加え 60-70℃で2時間かくはんした。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロルメタンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で
25 洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル-ヘキサンから結晶化させて赤色板状晶の標題化合物 (22.2 g, 52%) を得た。

mp: 168-170℃ (エーテル-ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C₁₄H₁₄N₂O₄Sとして

C (%) H (%) N (%)

計算値: 54.89; 4.61; 9.14

実測値: 54.83; 4.90; 9.09

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 2.40 (3H, s), 4.34 (2H, q, J=7.1Hz), 6.27 (2H, br), 7.48 (2H, d, J=8.7Hz), 8.23 (2H, d, J=8.7Hz).

IR (KBr): 3446, 3324, 1667, 1580, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410, 1332 cm⁻¹.

参考例2

5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考例1で得られた化合物(5.00g, 16.32mmol)のピリジン(30ml)溶液に、フェニルイソシアネート(2.66ml, 24.48mmol)を加え、45℃で6時間かくはん後、反応液を減圧下濃縮して得られた残さをエタノール(6ml)溶液とした。この溶液に28%ナトリウムメトキシド(7.86g, 40.80mmol)を加え、反応液を室温で2時間かくはんした後、2N塩酸(25ml, 50mmol)を加えエタノール溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをろ過して水-エタノールで洗浄し、減圧下に乾燥後エタノールから再結晶して、黄色粉末の標題化合物(6.09g, 98%)を得た。

mp: >300℃.

元素分析値 C₁₉H₁₃N₃O₄S · 0.3H₂Oとして

C (%) H (%) N (%)

計算値: 59.30; 3.56; 10.92

実測値: 59.56; 3.52; 10.93

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 7.31-7.46 (5H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 8.

3.2 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 12.50 (1H, s).

IR (KBr): 1715, 1657, 1593, 1510 cm^{-1} .

参考例3

- 5 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

- 参考例2で得られた化合物(52.54g, 0.131mol)のジメチルホルムアミド(1.0l)溶液に、炭酸カリウム(19.00g, 0.138mol)、ヨウ化カリウム(22.90g, 0.138mol)、2,6-ジフルオロベンジルクロリド(22.40g, 0.138mol)を加え室温で
10 2時間かくはんした。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと食塩水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥(MgSO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカ
15 ラムクロマトグラフィーで精製して淡黄色結晶の標題化合物(61.50g, 93%)を得た。

mp: 280-282°C.

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$ として

- | | C (%) | H (%) | N (%) |
|---------|--------|-------|-------|
| 20 計算値: | 61.78; | 3.39; | 8.31 |
| 実測値: | 61.67; | 3.46; | 8.21 |

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.42-7.58 (8H, m), 8.29 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

- 25 IR (KBr): 1719, 1669, 1524, 1473 cm^{-1} .

参考例4

5-プロモメチル-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,

3H) -ジオン

参考例3で得られた化合物(30.34g, 0.060mol)、N-プロモ
モコはく酸イミド(12.81g, 0.072mol)、 α, α' -アゾビス
イソブチロニトリル(1.15g, 0.007mol)およびクロロベンゼン
5 (450ml)の混合物を85℃で3時間かくはんした。冷後反応液を食塩水
で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さを酢酸
エチルから再結晶して黄色針状晶の標題化合物(80.21g, 100%)を
得た。

mp: 228-229℃.

10 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 4.77 (2H, s), 5.3
8 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.1Hz), 7.29-7.5
8 (6H, m), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz), 8.35 (2H,
d, J=8.5Hz).

IR (KBr): 1721, 1680, 1524, 1473, 1348 cm⁻¹.

15 FAB-Mass m/z 584 (MH)⁺

参考例5

5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオ
ロベンジル)-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ[2,3-
20 d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考例4で得られた化合物(80.00g, 0.119mol)のジメチル
ホルムアミド(600ml)溶液に、氷冷下、エチルジイソプロピルアミン(2
7.00ml, 0.155mol)およびベンジルメチルアミン(18.45
ml, 0.143mol)を加えた。室温で2時間かくはんした後、反応液を
25 濃縮して得られる残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。水層を酢酸エチ
ルで抽出し、有機層をあわせて乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色油状物
(74.90g, 100%)を得、酢酸エチルから再結晶して黄色針状晶の標
題化合物を得た。

mp : 173-174°C.

元素分析値 $C_{34}H_{26}N_4O_4SF_2 \cdot 0.5H_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値 : 64.45 ; 4.29 ; 8.84

5 実測値 : 64.50 ; 4.24 ; 8.82

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) [フリーアミン] δ : 1.31 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.96 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.95 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 7.18-7.55 (11H, m), 8.02 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.26 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

10

IR (KBr) [塩酸塩] : 1719, 1678, 1597, 1520 cm^{-1} .

参考例6

6-(4-アミノフェニル)-5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考例5で得られた化合物(3.00g, 4.80mmol)のギ酸(30ml)溶液に、氷冷下、1M塩化水素-エーテル(14.4ml, 14.4mmol)および10%パラジウム炭素粉末(300mg)を加え、常温常圧で2時間にわたりかくはんし水素添加した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をジクロルメタンおよび飽和重曹水で分配した。水層をジクロルメタンで抽出し、有機層をあわせて乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色結晶の標題化合物(2.41g, 84%)を得た。

25 mp : 205-207°C.

元素分析値 $C_{34}H_{28}N_4O_2SF_2 \cdot 0.1AcOEt \cdot 1.2H_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値 : 66.09 ; 5.03 ; 8.96

実測値 : 66.93 ; 4.94 ; 8.67

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.83 (2H, br), 3.88 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.88–6.94 (2H, m), 7.21–7.31 (8H, m), 7.41–7.53 (5H, m).

IR (KBr): 1715, 1657, 1628, 1537 cm^{-1} .

参考例 7

5 – (N–ベンジル–N–メチルアミノメチル) – 1 – (2, 6–ジフルオロベンジル) – 6 – [4 – (3–メトキシウレイド) フェニル] – 3 – フェニルチエノ [2, 3–d] ピリミジン – 2, 4 (1H, 3H) – ジオン

参考例 6 で得られた化合物 (5.0 g, 8.41 mmol) のジクロロメタン (120 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (2.34 ml, 16.82 mmol) を加えかくはんした。この反応液に、氷冷下、N, N' – カルボニルジイミダゾール (2.73 g, 16.82 mmol) を加え、氷冷下から室温に戻して 42 時間かくはんした。再度氷冷下に戻し、O–メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.02 g, 84.08 mmol) およびトリエチルアミン (11.7 ml, 84.08 mmol) を加えた。反応液は氷冷下から室温に戻して 3 時間かくはんした。反応液をクロロホルムと飽和重曹水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して淡黄色固体を得、クロロホルム–エーテルから再結晶して白色結晶 (4.52 g, 80%) の標題化合物を得た。

mp: 204–205°C.

25 元素分析値 $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{SF}_2$ として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

計算値: 64.75; 4.68; 10.49

実測値: 64.61; 4.67; 10.31

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 3.5

7 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16–7.31 (9H, m), 7.42–7.57 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

5 IR (KBr): 3338, 3064, 1717, 1669, 1628, 1591, 1531, 1470 cm^{-1} .

参考例8

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-
10 イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン

2-(4-アミノフェニル)-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン (0.57 g, 1.0 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.52 g, 4 mmol) および 2-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 (0.204 g, 2 mmol) を加え氷冷下攪拌した。この溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP 試薬) (1.76 g, 4 mmol) を加えた。氷冷下1時間攪拌し、更に室温で4日間攪拌した。反応液を減圧乾固し、得られた残さを水 (50 ml) とクロロホルム (50 ml) とに分配した。水層は再度クロロホルム (10 ml) で抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルから再結晶して黄色粉末結晶を得た (0.27 g, 41%)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.16–1.20 (2H, m), 1.18 (6H, d), 1.48–1.51 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.95 (1H, br s), 4.14 (2H,

s), 4.12–4.19 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.99 (2H, t), 7.10–7.25 (5H, m), 7.34–7.46 (1H, m), 7.57 (2H, d), 7.70 (2H, d), 8.21 (1H, s), 8.82 (1H, s).

5

実施例 1

参考例 7 で製造した化合物 (100mg)、ラクトース (165mg)、コーンスターチ (25mg)、ポリビニールアルコール (4mg) およびステアリン酸マグネシウム (1mg) を用いて、常法により錠剤を製造する。

10

実施例 2

参考例 8 で製造した化合物 (100mg)、ラクトース (165mg)、コーンスターチ (25mg)、ポリビニールアルコール (4mg) およびステアリン酸マグネシウム (1mg) を用いて、常法により錠剤を製造する。

15

試験例 1

去勢サルの血中 LH の抑制

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン塩酸塩を
20 雄性去勢カニクイザルに経口投与し血中 LH を測定した。雄性カニクイザルは、実験時の年齢 3 歳 8 ヶ月から 7 歳 7 ヶ月を用い、少なくとも実験半年前に去勢したものを用いた。被験動物 (n=2) に、0.5%メチルセルロースで終濃度 1% に分散させた化合物を 30mg/kg (3ml/kg) 経口投与し、
25 対照被験動物 (n=3) には分散媒として用いた 0.5%メチルセルロースのみを 3ml/kg 経口投与した。投与 24 時間前、投与直前、投与後 2、4、6、8、24、48 時間後に血液をヘパリン血漿試料として大腿静脈より採取し、速やかに冷凍保存した。

血漿中のLH濃度は、マウス精巣細胞を用いるバイオアッセイにより測定した。雄性BALB/cマウス（8－9週齢）より精巣細胞を採取し、精巣1個あたり1mlの20mM HEPESと0.2% BSAを含むダルベッコ改変イーグル培地（DMEM-H）で3回洗浄した。37℃で1時間インキュベートしたのち、ナイロンメッシュ（70μm）を通し、 8×10^5 cells/tubeになるよう分注した。0.4mlのDMEM-Hで2回洗浄したのち、標準LHとして、ウマLH（Sigma社）を、また被験試料として、最終1000倍に希釈したサル血漿を含むDMEM-H溶液0.4mlを加え、37℃で2時間反応させた。培養上清中のテストステロン濃度をラジオイムノアッセイ（CIS Diagnostics社）で測定し、標準ウマLHの標準曲線から、被験サル血漿中のLH濃度を求めた。

結果を〔図1〕にまとめ示す。化合物は3－（N－ベンジル－N－メチルアミノメチル）－4,7－ジヒドロ－5－イソブチリル－7－（2,6－ジフルオロベンジル）－2－（4－シクロプロパンカルボニルアミノフェニル）－4－オキソチエノ〔2,3－b〕ピリジン塩酸塩を意味する。図中、対照（1）、（2）および（3）は、各対照被験動物（カニクイザル）の投与直前のLH濃度をそれぞれの基準とし、各動物のLH濃度を基準値に対する割合（％）で示してその経時的変化を表した。同様に化合物（1）および（2）は3－（N－ベンジル－N－メチルアミノメチル）－4,7－ジヒドロ－5－イソブチリル－7－（2,6－ジフルオロベンジル）－2－（4－シクロプロパンカルボニルアミノフェニル）－4－オキソチエノ〔2,3－b〕ピリジン塩酸塩を投与した各動物（カニクイザル）の各基準値に対する割合（％）の経時的変化を示した。なお投与時間を0とし、投与前をマイナス、投与後をプラスの時間経過で示した。

25 試験例2

去勢サルの血中LHの抑制

5－（N－ベンジル－N－メチルアミノメチル）－1－（2,6－ジフルオロベンジル）－6－〔4－（3－メトキシウレイド）フェニル〕－3－フェニルチ

エノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を雄性去勢力
ニクイザルに経口投与し血中LHを測定した。雄性力ニクイザルは、実験時の
年齢4歳9ヶ月から6歳3ヶ月を用い、少なくとも実験3ヶ月前に去勢したも
のをを用いた。被験動物(n=3)に、0.5%メチルセルロースで終濃度1%
5 に分散させた5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-
ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-
フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩を
30mg/kg(3ml/kg)経口投与し、対照被験動物(n=2)には分
散媒として用いた0.5%メチルセルロースのみを3ml/kg経口投与した。
10 投与24時間前、投与直前、投与後2、4、6、8、24および48時間後に
血液をヘパリン血漿試料として大腿静脈より採取し、速やかに冷凍保存した。

血漿中のLH濃度は、マウス精巣細胞を用いるバイオアッセイにより測定し
た。雄性BALB/cマウス(8-9週齢)より精巣細胞を採取し、精巣1個
あたり1mlの20mM HEPESと0.2% BSAを含むダルベッコ改
15 変イーグル培地(DMEM-H)で3回洗浄した。37℃で1時間インキュベ
ートしたのち、ナイロンメッシュ(70μm)を通し、 8×10^5 cells/
tubeになるよう分注した。DMEM-H、0.4 mlで2回洗浄したの
ち、標準LHとして、ウマLH(Sigma社)を、また被験試料として、
最終300倍に希釈したサル血漿を含むDMEM-H溶液 0.4 mlを加え、
20 37℃で2時間反応させた。培養上清中のテストステロン濃度をラジオイムノ
アッセイ(CIS Diagnostics社)で測定し、標準ウマLHの標
準曲線から、被験サル血漿中のLH濃度を求めた。

結果を〔図2〕にまとめ示す。

LH濃度は、被験力ニクイザル各個体の投与直前のLH濃度に対する割合(%
25 表示)で表わし、投与時間を0(矢印で表示)とし、投与前をマイナス、投与
後をプラスの時間経過で示す。対照群-1(▲-)および対照群-2(◆-)
に対しては、0.5%メチルセルロース分散媒(3ml/kg)のみを経
口投与し、化合物投与群-1(△-)、化合物投与群-2(□-)および

化合物投与群-3 (○) に対しては、0.5%メチルセルロースに分散させた5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(30mg/kg、3ml/kg)を経口投与した。

対照群においては、投与後もほとんど血中LH濃度に変動は認められなかった。一方、化合物投与群においては、投与直後から、血中LH濃度の速やかな低下が観測され、投与24時間後には、投与直前値の20%以下まで低下した。その後、投与48時間後においては、血中LH濃度が上昇した。

以上の結果から、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩が、経口投与において顕著な血中LH濃度低下作用を有することが示された。

この結果より、前述のGnRH拮抗作用を有する化合物が、下垂体にあるLH-RH受容体に拮抗することにより視床下部からのLH-RH刺激を遮断し、LHの放出を阻害することは明らかである。

産業上の利用可能性

本発明のアルツハイマー病予防・治療剤は、毒性も低く、優れたアルツハイマー病予防・治療作用を有する。

請 求 の 範 囲

1. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤。

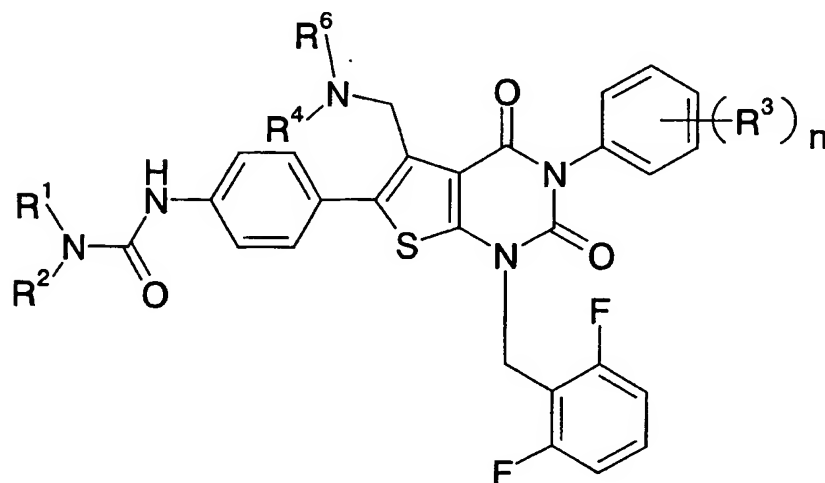
5

2. 化合物が、非ペプチド性化合物である請求項1記載の剤。

3. 化合物が、縮合複素環系化合物である請求項1記載の剤。

10

4. 化合物が、式



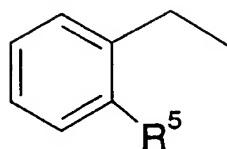
〔式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基を、

15

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基を示すか、または隣接する2つの R^3 が連結して C_{1-4} アルキレンジオキシ基を形成してもよく、 R^4 は水素原子または C_{1-4} アルキル基を、

20

R^6 は置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基または式

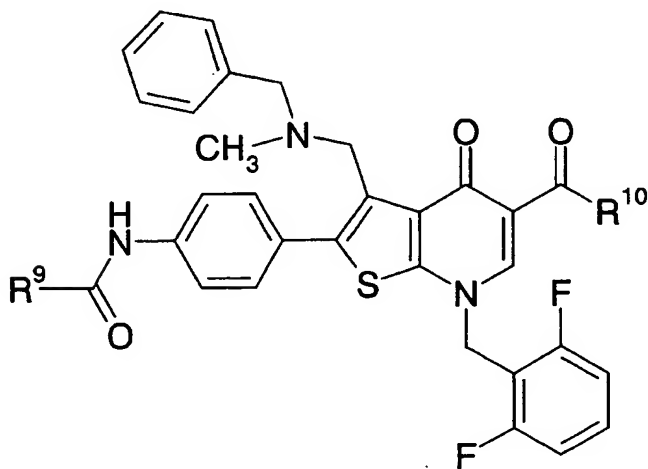


(式中、R⁵は水素原子を示すか、またはR⁴とR⁵とが連結して複素環を形成してもよい) で表される基を、および

nは0～5の整数を示す) で表される化合物またはその塩である請求項1記載の
5 剤。

5. 化合物が、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,
6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]
-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオ
10 ンまたはその塩である請求項1記載の剤。

6. 化合物が、式



15 [式中、R⁹は置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシアミノ基を、
R¹⁰は置換されていてもよいC₁₋₇アルキル基または置換されていてもよいフ

エニル基をそれぞれ示し、

R⁹が無置換のC₁₋₇アルキル基である場合、R¹⁰は置換されたC₁₋₇アルキル基または置換されたフェニルを示す] で表される化合物またはその塩である請求項1記載の剤。

5

7. 化合物が、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジンまたはその塩である請求項1記載の剤。

10

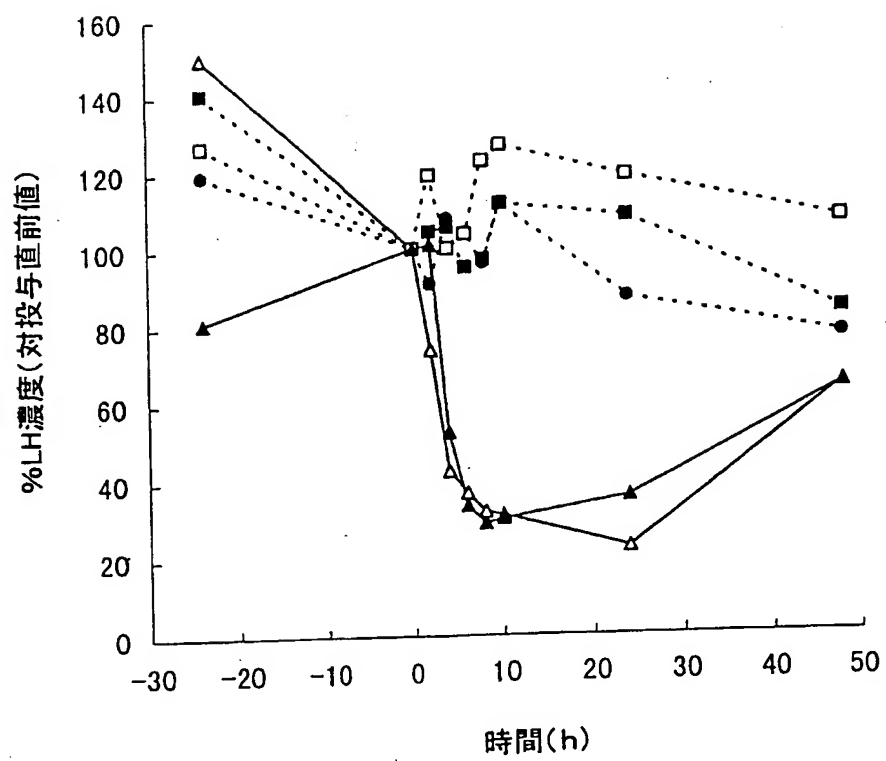
8. LHおよび/またはRHを低下させる非ペプチド性化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤。

15

9. LHおよびRHを低下させる非ペプチド性化合物を含有してなるアルツハイマー病予防・治療剤。

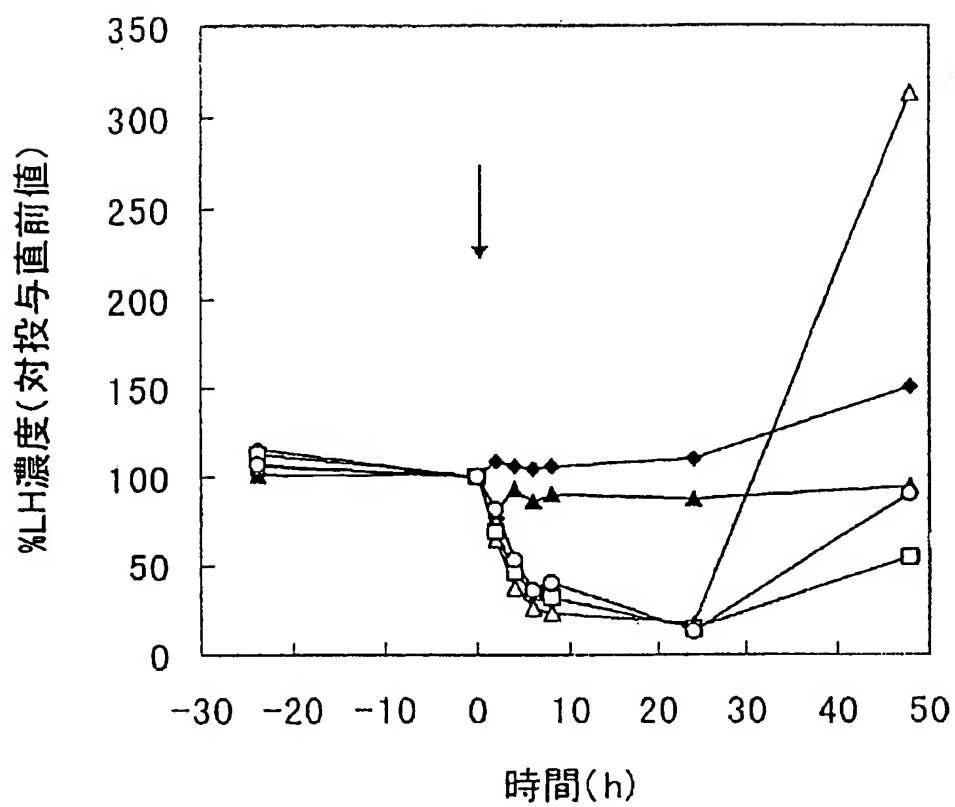
1/2

図 1



2/2

図 2



- ▲— 对照群-1
- ◆— 对照群-2
- △— 化合物投与群-1
- 化合物投与群-2
- 化合物投与群-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03189

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, C07D495/04, A61K31/519, 31/4365,
A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, C07D495/04, A61K31/519, 31/4365

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),
MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/40846, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 November, 1997 (06.11.97) & JP, 10/45625, A & EP, 906115, A1 & US, 6015789, A	1-9
PX	Bowen R L et. al., "An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease?", JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY, Vol.12, No.4 (April 2000) pp.351-354	1-3,8,9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 June, 2001 (20.06.01)

Date of mailing of the international search report
03 July, 2001 (03.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

International application No.

PCT/JP01/03189

Box 1 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-3,8,9
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03189

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

Claims 1 to 3, 8 and 9 involve, as the active ingredient, compounds which are defined exclusively by desired properties such as "compound having gonadotropin-releasing hormone antagonism", "fused heterocyclic compound having gonadotropin-releasing hormone antagonism" or "non-peptide compound lowering LH and/or RH", or a combination of desired properties with a ambiguous chemical structure. It is supported by the description, in the meaning as specified in Article 6 of the PCT, that these claims involve any compounds which are defined by these properties alone or a combination of the properties with the ambiguous chemical structure. It is also recognized, in the meaning of Article 5 of the PCT, that the disclosed compounds are merely a part of the claimed compounds.

Since these claims are neither supported nor disclosed by the description, any meaningful search can be hardly practiced on the whole claim 1.

Even though the common general knowledge at the application is taken into consideration, the scope "compound having gonadotropin-releasing hormone antagonism", "fused heterocyclic compound having gonadotropin-releasing hormone antagonism" or "non-peptide compound lowering LH and/or RH" cannot be specified. Accordingly, these claims fail to satisfy the requirement of clearness under Article 6 of the PCT, which makes it difficult to practice any meaningful search on these claims as a whole.

Such being the case, the search has been made mainly on the compounds specified in claims 4 to 7 and described in detail in the description. Claims 4 to 7 have been completely searched.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K45/00, C07D495/04, A61K31/519, 31/4365, A61P25/28		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K45/00, C07D495/04, A61K31/519, 31/4365		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1940-1992年 日本国公開実用新案公報 1971-1992年 日本国登録実用新案公報 1994-1996年 日本国実用新案登録公報 1996-2001年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)、BIOSIS (STN)、EMBASE (STN)、MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/40846, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 6. November. 1997 (06. 11. 97) & JP, 10-45625, A & EP, 906115, A1 & US, 6015789, A	1-9
PX	Bowen R L et. al., "An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease?", JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY, Vol. 12, No. 4 (2000年4月) P. 351-354	1-3, 8, 9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	20.06.01	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
		4C 9051

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-3, 8, 9 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

理由については最終頁に記載。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄 2. の続き

請求の範囲 1-3、8 及び 9 は、「性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する化合物」、「性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する縮合複素環系化合物」又は「LH 及び／または RH を低下させる非ペプチド性化合物」など、所望の性質のみ、又は、所望の性質と漠然とした化学構造との組合せにより定義された化合物を有効成分として含有するものである。これらの請求の範囲は、そのような性質のみ、又は、性質と漠然とした化学構造との組合せにより定義されたあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

したがって、これらの請求の範囲は、明細書による裏付けを欠き、開示も欠いているから、請求の範囲 1 全体に関する有意義な調査をすることは、困難である。

また、「性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する化合物」、「性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する縮合複素環系化合物」又は「LH 及び／または RH を低下させる非ペプチド性化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、これらの請求の範囲は、PCT 6 条における明確性の要件も欠いており、これらの請求の範囲全体に関する有意義な調査をすることは、困難である。

よって、調査は、明細書に具体的に記載され、請求の範囲 4～7 に特定されている化合物を中心に行った。また、請求の範囲 4～7 については、完全な調査を行った。